Aus dem Strahlen-Institut (Professor Dr. Volz †) der Universitäts-Frauenklinik
Direktor: Professor Dr. Eymer

Die biologischen Methoden zur Dosierung der Röntgen- und Radiumstrahlen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Viktor Sohler
aus Wangen (Allgäu)

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Aus dem Strahlen-Institut (Professor Dr. Volz †) der Universitäts-Frauenklinik
Direktor: Professor Dr. Eymer

Die biologischen Methoden zur Dosierung der Röntgen- und Radiumstrahlen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Viktor Sohler
aus Wangen (Allgäu)

München 1939
Universitäts-Buchdruckerei von Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:

Professor Dr. *Paul Peter Gotthardt,* Chefarzt des physikalisch-medizinischen Instituts, Krankenhaus München-Schwabing

Tag der mündlichen Prüfung:

31. Januar 1939

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

I. Anwendungsgebiet der biologischen Dosierungsmethoden.

Die biologischen Dosierungsmethoden werden sowohl in der praktischen Dosimetrie als auch bei wissenschaftlich-theoretischen Untersuchungen angewandt.

In der Praxis werden seit langem biologische Meßmethoden verwendet. Es war naheliegend, in Ermangelung eines physikalischen oder physikalisch-chemischen Dosimeters, das die Messung der Strahlen nach ihrer biologischen Wirksamkeit ermöglicht hätte, die biologische Reaktion selbst als Maß der Dosis zu verwenden.

Zwar wurde in der praktischen Dosimetrie die physikalische Dosierung durch die biologische nie verdrängt. Schon auf Grund der Umständlichkeit der biologischen Methoden gegenüber den physikalischen ist dies nicht geschehen. Aber die biologische Dosimetrie bildete und bildet noch die Grundlage der physikalischen, indem bei der direkten Strahlenmessung die Apparaturen, bei verschiedenen Stromverhältnissen und Filtern für einen bestimmten Abstand, bei der indirekten Strahlenmessung die Dosimeter nach dem biologischen Maß geeicht werden.

Biologische Dosierungsmethoden wurden auch in einer großen Zahl von radiobiologischen Untersuchungen angewandt. Vor allem sind es die Fragen über den Einfluß der Qualität, der Intensität und der Fraktionierung der Strahlung auf die biologische Wirkung, welche nur mit Hilfe dieser Methoden gelöst werden können. Aber auch zu Untersuchungen, die der Lösung anderer Fragen dienten, sind dieselben herangezogen worden.

II. Voraussetzungen für die Eignung der biologischen Objekte.

Man kann vier Forderungen aufstellen, die ein Objekt unbedingt erfüllen muß, damit es mit Erfolg verwendet werden kann.

Erste Forderung: Es muß eine Ansprechbarkeit des Objektes auf Röntgen- und Radiumstrahlen bestehen.

Ein Objekt ist umso besser, je empfindlicher es gegen Röntgenstrahlen und je unempfindlicher es dabei gegen andere äußere Reize ist. Große Strahlenempfindlichkeit ist jedoch meistens mit einer ebenso großen Empfindlichkeit gegen andere äußere Einflüsse verbunden. Es sind dann besondere Maßnahmen nötig um letztere mög-

lichst fern zu halten. Geringe Strahlenempfindlichkeit macht ein Objekt nicht unbrauchbar zur biologischen Dosierung, stellt aber entsprechende Anforderungen an Zeit und Material.

Zweite Forderung: Es muß eine Konstanz der mittleren Empfindlichkeit vorhanden sein:

d. h. auf die gleiche Dosis muß bei allen verwendeten Objekten im Mittel immer die gleiche Reaktion erfolgen.

Bei den zur absoluten Dosismessung verwendeten Objekten ist es erforderlich, daß die Konstanz der mittleren Empfindlichkeit für alle verwendeten Objekte der betreffenden Art vorhanden ist. Nur dann ist es möglich, die einer bestimmten biologischen Dosis entsprechende Reaktion überall und jederzeit zu reproduzieren und sie als Maß zu verwenden.

Bei den zur vergleichenden Dosierung verwendeten Objekten genügt es, wenn die zu einem Versuch benützten Objekte oder — sollen die Versuche unter sich wieder vergleichbar sein — die zu einer Versuchsreihe verwendeten gleiche mittlere Empfindlichkeit aufweisen.

Das Maß einer bestimmten biologischen Reaktion muß hier ja keine allgemeine Gültigkeit haben, sondern gilt nur für einen oder einige Versuche.

Die mittlere Empfindlichkeit biologischer Objekte kann als umso konstanter gelten, je homogener sie in Bezug auf den Genotypus und das Entwicklungsstadium sind.

Dritte Forderung: Das Gesetz der großen Zahlen muß erfüllbar sein.

Diese Forderung ist eine notwendige Folge der vorhergehenden. Da vom biologischen Objekt nur eine mittlere Empfindlichkeit verlangt werden kann und deshalb auch die Reaktion um einen Mittelwert schwankt, müssen zu jedem Versuch möglichst viele Objekte verwendet werden, wenn man genaue Resultate erhalten will.

Zwischen Einzellern und Vielzellern kann man jedoch einen Unterschied machen.

Beim Einzeller ist die Schwankungsbreite der Empfindlichkeit eine sehr große. Das Vielfache einer für ein Individuum tödlichen Dosis wird von einem anderen ohne Schädigung vertragen. Die große Schwankungsbreite ist bei allen Einzellerobjekten und wäre auch beim idealen vorhanden.*) Diese Eigenschaft des Testobjektes

[1]) Die Veranschaulichung des Idealzustandes läßt den Unterschied zwischen Ein- und Vielzeller am deutlichsten erkennen.

macht es erforderlich, daß bei seiner Anwendung das Gesetz der großen Zahlen in jedem Fall streng erfüllt werden muß.

Beim Vielzeller ist die Schwankungsbreite der Empfindlichkeit geringer. Sie ist umso geringer, je homogener das Material ist. Beim idealen Objekt wäre die Empfindlichkeit konstant.

Durch diese im Verhältnis zum Einzeller geringe Schwankungsbreite der Empfindlichkeit ist es erklärlich, daß bei der Verwendung geeigneter Vielzeller als Testobjekte gute Mittelwerte erhalten werden können, selbst wenn das Gesetz der großen Zahlen nicht streng erfüllt ist.

Vierte Forderung: Die Reaktion muß genügend fein sein:

d. h. es sollen auch geringe Dosenunterschiede angezeigt werden. Von einem brauchbaren Objekt verlangt man im allgemeinen, daß mindestens Dosenunterschiede von 20 % abgelesen werden können.

Ist bei einem biologischen Objekt eine dieser Forderungen nicht erfüllt, so eignet es sich nicht als Testobjekt für die biologische Dosierung.

Nach *Zuppinger* (1928) soll ein ideales Testobjekt auch folgende Eigenschaften aufweisen:

Es soll eine leichte und einwandfreie Deutung der Versuchsergebnisse zulassen.

Es soll die Möglichkeit geben, die Versuchsbedingungen zu variieren.

Es soll leicht zu beschaffen sein.

Holthusen (1919) fordert weiter die Kleinheit des Objektes, damit die Intensitätsänderung innerhalb des Objektes durch Absorption vernachlässigt werden kann.

III. Genaue Abgrenzung der biologischen Dosierungsmethoden und Einteilung in zwei verschiedene Gruppen.

Zu den Methoden der biologischen Dosierung gehören alle die Methoden, bei welchen die Reaktion einer zu untersuchenden Strahlung mit einer als Maß dienenden Reaktion einer bestimmten Strahlung verglichen wird, um dadurch die Strahlungen quantitativ zu vergleichen.

Bei den Methoden der biologischen Dosimetrie wird dieser Vergleich zahlenmäßig vorgenommen. Zum Messen wird dabei entweder eine Skala von Reaktionen, die bestimmten Strahlungen ent-

sprechen, verwendet oder es wird mit der zu messenden Strahlung auf gleiche Reaktion mit einer bestimmten Strahlung bestrahlt.

Als vergleichende biologische Dosierungsmethoden kann man jene Methoden zusammenfassen, welche die zu untersuchende Strahlung nur daraufhin vergleichen, ob sie einer größeren oder kleineren biologischen Dosis entspricht, als die als Maß dienende Reaktion sie darstellt. Bei den Untersuchungen wird dabei so vorgegangen, daß mit gleicher physikalischer Dosis bestrahlt wird.

Die Methoden unterscheiden sich im wesentlichen nur durch ihre Technik. Ein Objekt, das den gestellten Anforderungen entspricht, eignet sich zur Dosimetrie, wie zur vergleichenden Dosierung.

Schema:

Biologische Dosierung

vergleichende biologische Dosierung (nur zu vergleichenden Untersuchungen)	biologische Dosimetrie a) absolute (nur in der Praxis) b) vergleichende (in der Praxis — Askariseier[1]) und zu vergleichenden Untersuchungen — Wurm- und Fliegeneier).

IV. **Darstellung der Methoden.**

Da teilweise dieselben Testobjekte sowohl zur Strahlenmessung, als auch zur vergleichenden Dosierung und die wenigen, die sich zur praktischen Strahlenmessung eigneten, auch zu radiobiologischen Untersuchungen angewandt wurden, soll die Darstellung der biologischen Dosierungsmethoden nicht nach den verschiedenen Methoden getrennt, sondern nach Objekten geordnet, erfolgen.

Man kann die folgenden vier Objektgruppen unterscheiden:

1. Menschliche Gewebe als Objekte,
2. tierische Objekte,
3. pflanzliche Objekte,
4. einzellige Lebewesen als Objekte.

Übersicht.

1. Menschliche Gewebe als Objekte:
   a) Haut, b) Ovar, c) Carcinomknoten.

[2]) Holthusen benützte die Eier eines Wurmes zum Eichen von Apparaten.

2. Tierische Objekte:
   a) Säugetiere:
      aa) Maus, bb) Meerschweinchen, cc) Kaninchen, dd) Schwein.
   b) Amphybienlarven:
      aa) Froschlarve, bb) Salamanderlarve.
   c) Tiereier:
      aa) Froschei, bb) Axolotlei, cc) Pferdespulwurmei, dd) Fliegenei.
   d) Tiersperma:
      aa) Fliegensperma.
   e) Gewebekulturen.
3. Pflanzliche Objekte:
   a) Bohne,
   b) Linse,
   c) Erbse,
   d) Saatgerste,
   e) Senfkorn,
   f) Sonnenblumenkern,
   g) Löwenmaulpollen.
4. Einzellige Lebewesen als Objekte:
   a) Protozooen,
   b) einzellige Alge,
   c) Hefe,
   d) Bakterien.

1. Menschliche Gewebe als Testobjekte.

a) Haut:

Das am frühesten verwendete und wichtigste Testobjekt ist die menschliche Haut.

Sie wurde sowohl in der praktischen Dosimetrie, als auch zu vergleichenden Untersuchungen verwendet.

Sobald man nach Anwendung der Röntgenstrahlen in der Therapie erkannt hatte, daß eine Überdosierung auf der Haut bleibende Schädigungen verursacht, war es für jeden Therapeuten notwendig, jene Strahlenmenge zu kennen, die eben noch ohne Schaden vertragen wird. Man ermittelte sie als die Dose, welche auf der Haut ein Erythem hervorruft. Diese Dosis wurde deshalb als Maß verwendet. Nachdem zuerst nur das Hauterythem ohne genauere Defi-

nition als biologisches Maß galt, sind im Laufe der Zeit verschiedene Reaktionsstufen des Erythems als am besten geeignete Maße vorgeschlagen worden.

H. E. Schmidt führte 1906 den Begriff der „Erythemdosis" ein. Er schlug vor, alle Apparaturen nach derselben zu eichen. Eine nähere Beschreibung des Erythems gab er nicht. Man wußte ja zu jener Zeit noch nicht, daß sehr verschiedene Dosen ein Erythem erzeugen können.

1915 wählten *Ritter, Rost* und *Krüger* eine „Vorstufe des voll ausgebildeten Erythems die Follikelschwellung" als Maß der Strahlenwirkung. Diese Reaktion ist schärfer präzisiert, als das Erythem schlechthin. Die Follikelschwellung ist dadurch charakterisiert, daß nach Abklingen des Primärerythems und Übergehen desselben in Pigmentierung sich nach bestimmter Latenzzeit rote prominente Pünktchen auf der Haut bilden, in deren Zentrum sich ein Follikel befindet.

Diese Reaktion tritt allerdings nicht in allen auch mit gleicher Dosis bestrahlten Fällen auf.

Friedrich und *Krönig* bezogen 1916 auf die Erythemdosis, d. i. für sie diejenige Dosis, welche „auf der menschlichen Haut eben eine leicht erkennbare Reaktion in Form einer vorübergehenden Rötung der Haut hervorruft" die Röntgenempfindlichkeit des Karzinoms und des Ovariums.

1920 wurde von den Autoren als absolutes Maß die „Hautdosis" vorgeschlagen, welche auf der Haut eine Entzündung ersten Grades hervorbringt (zit. nach *Miescher* 1924).

Um die Dosen, mit denen sie ihre therapeutischen Erfolge erzielten, in einem für jeden meßbarem Maß mitteilen zu können, führten *Seitz* und *Wintz* 1918 eine nach der biologischen Reaktion und der Strahlung genauer festgelegte Erythemdosis ein. In späteren Veröffentlichungen[2]) wurde diese Erythemdosis als „Hauteinheitsdosis" (H. E. D.) bezeichnet, und erhielt folgende Definition: „Die H. E. D. ist die Röntgenstrahlenmenge, die bei einer praktisch homogenen harten Strahlung, bei 23 cm Focushautabstand und 6×8 cm Bestrahlungsfeldgröße an der normalen menschlichen Haut nach 8—10 Tagen eine Rötung, vier Wochen nach der Bestrahlung eine leichte Bräunung, nach sechs Wochen eine deutliche Bräunung der bestrahlten Hautstelle hervorruft." Nach *Wintz* stellt die geschilderte Reaktion einen Mittelwert dar, welcher nach den Beobachtungen bei einigen tausend Untersuchungen der durchschnittlichen Reaktion auf eine bestimmte physikalische Dosis entspricht.

[2]) Die erste Definition ist etwas von der angeführten abweichend.

Nach *Warnekros* (zit. nach *Miescher* 1924) eignet sich am besten die „maxiale Hautdosis" als biologisches Maß. Er versteht darunter die Dosis, die eine ausgesprochene dunkelrote Verfärbung der Bauchhaut hervorruft mit blasiger Abhebung der Epidermis unter verstärkter seröser Ausschwitzung der sich epidermisierenden Wundfläche.

Die Reaktion führt in allen Fällen zur bleibenden Schädigung.

Zur Radiumdosierung wurde die Erythemdosis zuerst von *Adler* (1919) und von *Weber* (1919) verwendet.

Weber schlug vor, zur Charakterisierung der Präparate die Bestrahlungszeit für die Erythemdosis anzugeben.

Auch *Hauschting* (1920), welcher die Tiefenwirkung der Erythemdosen bestimmte, *Martius* (1921) u. a. empfahlen die Radiumdosierung nach der Erythemdosis. *Seitz* und *Wintz* führten die H. E. D. zur Messung der Radiumstrahlen ein.

Martin und *Quimby* (1932) verwandten als Maßeinheit für die Radiumdosierung den Schwellenwert des Hauterythems. Die Schwellenwertdosis ruft bei Verabfolgung in einer Sitzung in 80 % der bestrahlten Fälle innerhalb 10—20 Tagen eine leichte Rötung der Haut hervor. In den anderen 20 % löst sie keine sichtbare Wirkung aus.

Nicht nur zur absoluten Dosimetrie fand die Erythemreaktion Verwendung. Die Untersuchungen, bei denen sie als Vergleichsmaß verwendet worden ist, sind sehr zahlreich. Es wurde dabei in verschiedener Weise verfahren.

Sowohl die Erytheme an ein und demselben Patienten, als auch Reaktionen an verschiedenen Individien wurden miteinander verglichen. Um in letzterem Falle der Forderung nach Gleichheit des Bestrahlungsmaterials möglichst nahe zu kommen, verlangen manche Autoren neben dem Fehlen jeder Störungen, welche die Hautreaktion beeinflussen könnten, Zugehörigkeit zur selben Altersgruppe (*Seitz* und *Wintz* 1918) und sogar zum selben Geschlecht (*Ritter, Rost* und *Krüger* 1915). Da man die Erfahrung machte, daß verschiedene Hautpartien verschiedene Strahlenempfindlichkeit aufweisen, wurden nur Erytheme an gleichen oder sich entsprechenden Hautbezirken verglichen. Je weiter man in der Erkenntnis der biologischen Strahlenwirkung kam, desto einwandfreier lernte man die Versuche gestalten. Es wurde nach Möglichkeit die Einwirkung der Strahlenintensität, der Streuung, der Strahlenqualität ausgeschaltet, wenn die Untersuchung nicht gerade einer dieser Fragen selbst betraf.

Als Maß der Strahlenwirkung benützte die Mehrzahl der Autoren

die ganze Reaktion in ihrem zeitlichen Ablauf und ihrer Rötungsintensität.

Einige dieser Autoren verglichen dabei die Erytheme durch tägliche Messung der Rötungsintensitäten in ihrem kurvenmäßigen Verlauf (*Schall* 1926, *Miescher* 1924, *Glocker, Hayer* und *Jüngling* 1929 u. a.).

Andere wiederum verglichen nur die Rötungsgrade zu bestimmten Zeitpunkten nach der Bestrahlung miteinander (*Seitz* und *Wintz* 1920 u. a.).

In der Regel wurden dabei Erytheme mittleren Grades verglichen.

Nach *Pape* (1933) findet sich jedoch bei schwachen Erythemen, die nur wenig über der Erythemschwelle liegen, das Meßoptimum der Hautreaktion, d. h. daß diese Erytheme Dosenunterschiede am besten anzeigen. Solche schwache Erytheme eignen sich nach *Pape* also besonders zur vergleichenden Dosierung.

Schwarz und *Frank* (1934) hingegen verwandten die an der Schädigungsgrenze liegende Hautreaktion zur Untersuchung der Wirkung verschiedener Strahlungen, da hier, wie auch *Reisner* (1930) fand, Dosenunterschiede deutlicher zur Darstellung kommen.

Schreuß und *Schönholz* (1927) und auch *Heß* (1928) fanden, daß der Rötungsgrad der zweiten Welle am konstantesten und diese Welle deshalb am besten zur Messung geeignet sei.

Die Untersuchungen von *Glocker, Hayer* und *Jüngling* (l. c.) vermochten aber keine Bestätigung dieses Befundes zu erbringen.

Wilhelmi (1936) benutzte bei Untersuchungen über langwellige Röntgenstrahlen als Maß den Schwellenwert des Primärerythems und der Hauptreaktion, ebenso das zeitliche Auftreten des Primärerythems, das er von der Dosis abhängig fand.

Ritter, Rost und *Krüger* (1915) bezeichneten in ihren Untersuchungen, bei denen sie die Follikelschwellung als Vergleichsmaß verwandten, jene Dosen verschiedener Strahlungen als biologisch gleichwertig, bei denen die Hälfte und mehr als die Hälfte der erzeugten Erytheme Follikelschwellungen aufwiesen.

Zur Messung der Rötungsintensität verwendete *Miescher* eine Rötungsskala, die aus einer großen Zahl nach der Natur modellierter und bemalten Reaktionsbildern bestand. *Schreuß* und *Schönholz* benutzten eine einfache Farbenskala. *Schall* und *Alius* konstruierten einen Rötungsmesser, bei dem die Eigenfarbe der Haut berücksichtigt werden und Rötung und Bräunung getrennt gemessen werden können.

Von *Ritter, Rost* und *Krüger* (1c) wurde außer der Erythemreaktion zur biologischen Strahlenmessung auch der Epilationseffekt herangezogen, d. i. die Strahlenreaktion, bei der wohl vorübergehender Haarausfall, aber kein Erythem auftritt. Der klinischen Erfahrung zufolge ist die Epilationsdosis nach *Ritter, Rost* und *Krüger* eine scharf begrenzte Dose, weshalb die Autoren sie als ein geeignetes biologisches Maß bezeichneten.

Jene Dosen werteten sie als biologisch aequivalent, bei denen zu gleicher Zeit nach der Bestrahlung die Haare ausfielen und die Alopecie gleich lange dauerte. Als Standardeffekt an Kinderköpfen gaben die Autoren an: nach 14 Tagen Lockerwerden der Haare, nach drei Wochen vollständige Epilation, nach sechs Wochen Wiederwachsen der Haare, nach einem Vierteljahr normales Kopfhaar.

Holthusen (zit. nach *Mallet)* und *Mallet* (1936) verwendeten den Schwellenwert der Epilation zum Vergleich verschiedener Strahlungen.

b) Ovarium:

Das menschliche Ovar wurde als Testobjekt zuerst von *Friedrich* und *Krönig* (1918) benutzt.

Als Vergleichsmaß für verschiedene Strahlungen wählten die Autoren einen Schwellenwert und zwar die Reaktion der Ovarien, die auf eine einzeitige Bestrahlung eben noch eine dauernde Amenorrhoe zur Folge hat. Die Schwellendosis wurde empirisch ermittelt. Das zeitliche Eintreten der Amenorrhoe fanden sie von der Dosis unabhängig.[3])

Das Alter hat nach ihren Untersuchungen keinen Einfluß auf das Aussetzen der Menstruation.

Schneider (1926) vergleicht an der Zeitdauer der Amenorrhoe nach Bestrahlung die Radium- und Röntgenstrahlenwirkung. Er gebraucht zu seinen Berechnungen Tabellen, die an Hand von therapeutischen Bestrahlungen zur Erzielung einer temporären Sterilisation gewonnen wurden.

Er berechnete aus diesen Tabellen für bestimmte Indikationen und bestimmte Dauer der Amenorrhoe die einem Monat entsprechende Radium- und bezw. Röntgendosis, um sie miteinander zu vergleichen.

Wintz (1932) fand in den Primordialfollikeln und den reifen Follikeln zwei auf die Bestrahlung verschieden reagierende Gewebe.

Für die Strahlenwirkung auf die Primordialfollikel verwandte

[3]) Im Gegensatz zu Wintz.

er als Maß das prozentuale Auftreten der Daueramenorrhoe bis zu drei Jahren.

Als Maß für die Strahlenwirkung auf die reiferen Follikel galt das prozentuale Aussetzen der Menses sofort und nach ein-, zwei-, drei- und viermaliger Menstruation.

c) Carcinomgewebe:

Friedrich und *Krönig* (1918) verglichen verschiedene Strahlungen, durch deren Wirkung auf unter der Haut liegende Carcinomknoten. Die Knoten mußten möglichst gleich groß sein. Da nur selten an einem Patienten solche zu finden sind, bestrahlten sie auch Tumoren verschiedener Individien. Als biologisch gleichwertig werteten sie die Dosen, welche bei gleicher Fraktionierung nötig waren, um die Knoten für den Gesichts- und Tastsinn zum Verschwinden zu bringen.

2. Tierische Objekte.

a) Säugetiere.

aa) Maus:

Meyer und *Ritter* (1912) benutzten als erste tierische Objekte und zwar Mäuse zur absoluten Röntgenstrahlenmessung. Sie verglichen die Röntgenstrahlen mit eingm stark wirksamen Arzneimittel, welches einer genauen Dosierung bedarf. Analog der in der Pharmakologie zur Ausdosierung der Digitalis gebrauchten Froschdosis stellten sie für diese Strahlen eine Mausdosis auf.

Sie wählten zur Bestrahlung Mäuse gleichen Alters, derselben Aufzucht und gleichen Gewichts. Als „Mausdosis" wurde jene Strahlenmenge bezeichnet, die eben ausreichte, eine Serie von 20 Mäusen abzutöten.

Zur Untersuchung der biologischen Wertigkeit weicher und harter Strahlen wandten *Blumenthal* und *Karsis* (1916) diese Methode an.

Miller untersuchte (1913) die Wirkung von weichen und harten Strahlen an der Milz der weißen Mäuse. Mit jeder Strahlung gleicher Dosis und Qualität bestrahlte er vier gleichaltrige Tiere.

Während der Bestrahlung wurden Tiere zur Fixierung in kleine Kästchen gebracht. Danach lebten sie unter gleichen äußeren Bedingungen bis zu ihrer Tötung, 8, 14 bezw. 21 Tage nach vorgenommener Bestrahlung. Die mit größeren Dosen bestrahlten Tiere gingen spontan zu Grunde.

Als Maß der Strahlenwirkung wurden die im mikroskopischen Bild der Milz erkennbaren Zerfalls- und Regenerationserscheinungen

gewählt. Diese äußern sich in Zellenverminderung, Kernzerfall, Kernpyknose, bezw. in Zellvermehrung, Vermehrung der Kernteilungsfiguren in den Folliken der Pulpa und bei den Riesenzellen.

Auch *Piepenborn* (1929) stellte an der Mäusemilz Untersuchungen an über die Abhängigkeit der biologischen Dosis von der Strahlenqualität.

Er nahm dazu nur männliche Tiere gleicher Zucht und gleichen Gewichts.

Vier auf Pappeschildchen unbeweglich befestigte Mäuse wurden für eine Strahlung und Dosis verwendet. Die Schwächung und Härtung der Strahlen durch das über der Milz liegende Gewebe, sowie die Streustrahlen des Tierkörpers sind nach Möglichkeit berücksichtigt worden. Die Bestrahlung wurde immer von links vorgenommen, weil die Milz auf dieser Seite der Oberfläche am nächsten liegt. Die Tiere einer Vergleichsgruppe wurden in gleichen Zeiträumen nach der Bestrahlung getötet.

Die Größe der biologischen Dosis wird nach *Piepenborn* angezeigt durch das Ausmaß der Zerfallserscheinung, welche man an Hand von mikroskopischen Schnitten nach dem Zellzerfall, den Kernpyknosen, Randhyperchromatosen und der Ansammlung von eosinophylen Leukozyten beurteilen kann.

Am übertragbaren Mäusekrebs nahmen *Nather* und *Schintz* (1923) vergleichende Untersuchungen über den Einfluß der Strahlenfraktionierung vor.

Die Mäuse wurden an den Hinterschenkeln mit einem Tumor, der am 16. Tag in nahezu 100 % positive Impfresultate ergab, geimpft.

Waren die Impftumoren 4—6 Tage nach der Implanation klinisch mit Sicherheit nachweisbar, so wurden sie bestrahlt. Es wurden jeweils drei Mäuse bestrahlt, drei dienten als Kontrolle.

Die Größe der biologischen Dosis einer Strahlung wurde nach der Lebensdauer der Mäuse dem prozentualen Tumorgewicht und der prozentualen relativen Wachstumsgeschwindigkeit des Tumors beurteilt.

Als Lebensdauer galt die Zeit vom Ende der Bestrahlung bis zum spontanen Tod.

Das durchschnittliche Gewicht der nach dem Tode auspräparierten Tumoren auf 100 g Mausgewicht stellte das prozentuale Tumorgewicht dar.

Die relative, prozentuale Wachstumsgeschwindigkeit entsprach dem prozentualen Tumorgewicht für einen Tag Lebensdauer berechnet.

Die Verwendung der prozentischen Maße erlaubte einen Vergleich der Versuche untereinander.

Schught (1928) diente als Testobjekt für die vergleichende Dosierung das Ovarium der weißen Maus.

Der Autor brachte die Mäuse so in einen Wachsblock, daß das Ovar in 4—5 cm Tiefe zu liegen kam und unter der Maus sich noch eine Wachsschicht von 3 cm befand. Die physikalische Dosis wurde im Wachsblock in gleicher Tiefe, in die das Ovar zu liegen kam, gemessen und dadurch Streustrahlung und Absorption berücksichtigt.

Für jede Bestrahlung kamen sechs Mäuse zur Verwendung.

Der Autor bestrahlte die Mäuse mit steigenden Dosen.

Zehn Tage und dreieinhalb Monate nach der Bestrahlung wurden die Mäuse vier bis sechs Wochen lang mit Männchen gepaart.

Die kleinsten Dosen, die zur Kastration führten — dieser Zustand wird am Ausbleiben der Gravitität erkannt — sind als äquivalente Kastrationsdosen angesehen worden.

Daneben verwendete der Autor die histologischen Veränderungen des Ovars als Maß der biologischen Dosis. Dieses Maß war auch für kleinere und größere Dosen als die Kastrationsdosis zu gebrauchen. Nach sechs Wochen, viereinhalb und sieben Monaten wurden die Ovarien operativ entfernt und die Schädigung des Gewebes an den Veränderungen des Follikelapparates und des Stromes beurteilt.

bb) Meerschweinchen:

Zum Vergleich der Wirkung von Röntgenstrahlen verschiedener Qualität und der Strahlungen verschieden gefilteter Radiumpräparate bestrahlte *Bracht* (1919) das Meerschweinchenovarium und die Meerschweinchenmilz mit gleichen Dosen, bezw. gleichlange Zeit, mit verschiedenen Strahlungen.

Um eine Verschiedenheit der Wirkung am besten deutlich zu machen, wählte *Bracht* Dosen, die eben eine Schädigung hervorzurufen imstande sind. Für jede Strahlung und Dosis wurde ein Tier verwendet. Die Tiere hatten annähernd gleiches Gewicht.

Während der Bestrahlung wurden die Meerschweinchen in einem kleinen Käfig fixiert.

Acht Tage nach der Bestrahlung erreichte die Schädigung im Ovar ihren Höhepunkt. Zu diesem Zeitpunkt wurde deshalb das Organ entfernt und histologisch untersucht.

Als Maß der Strahlenwirkung galt der Grad der Schädigung im Vergleich zu den unbestrahlten Organen.

Der Grad der Schädigung wurde beurteilt an der Größe des Ovars, der Größe, Zahl und histologischen Veränderung der Follikel und an dem Verhältnis des Stromagewebes zum Parenchym.

Aus früheren Untersuchungen über die Veränderungen nach Milzbestrahlung war dem Autor bekannt, daß nach der 6. Stunde die zerfallenen Lymphozyten durch Phagozyten abtransportiert werden.

Bracht wählte deshalb die 7. Stunde nach der Bestrahlung zur Beurteilung der Strahlenwirkung im histologischen Bild.

Das Maß der Strahlenwirkung war die Anzahl der Phagozyten in den Follikeln mittlerer Größe und das Ausmaß des Zellzerfalls in denselben.

Die Bestrahlung des Ovars mit Radium erfolgte durch Befestigen des Präparates mit Heftpflastern an der Rückenhaut neben der Wirbelsäule.

Es wurde streng darauf geachtet, daß die verschieden gefilterten Präparate alle gleichen Abstand von der Haut hatten. Unterschiedliche Filterdicke wurde durch Korkzylinder ausgeglichen.

cc) Kaninchen:

Rados und *Schintz* (1922) untersuchten an der Kaninchenkornea die Wirkung einmaliger und fraktionierter Bestrahlung.

Während der Bestrahlung wurden die Tiere narkotisiert und die Lidspalte mit einem Lidspanner geöffnet. Die Hornhautveränderungen, welche den Autoren als Maß für die biologische Dosis galten, bewegten sich vom Bilde einer leichten Keratitis mit wenigen Trübungen bis zum ganz schweren Ulcus corneae.

Als Maß für die Radiumdosierung wählte *Abé Küchiro* (1924) die Kastrationsdosis von Kaninchen.

Er bestrahlte zu diesem Zweck an Alter, Haarfarbe, Gewicht und Zahl der Geburten möglichst gleiche Tiere. Dieselben wurden vor der Bestrahlung laparatomiert, um die Lage, die normale Beschaffenheit des Ovars und die Zahl der *Graf*'schen Follikel festzustellen.

An der Rückenseite in der Ovarialgegend wurden die Kaninchen rasiert und dort mit Heftpflaster das Radiumpräparat befestigt. Die Bestrahlung erfolgte jeden Tag abwechslungsweise an einem Ovar.

In Gruppen von fünf erhielten die Kaninchen steigende Dosen verabreicht. Fünf bis sieben Tage nach beendeter Bestrahlung wurden die Tiere mit in der Brunst befindlichen Männchen gepaart.

Die gegenüber nicht bestrahlten Kaninchen spät eintretende Gravidität oder ihr Ausbleiben bildeten die Kriterien für die temporäre oder die dauernde „Kastration".

Die kleinsten Strahlenmengen, welche diese Effekte auszulösen vermochten, wurden als Dosis für die temporäre Kastration bezw. als „Kastrationsdosis" bezeichnet.

Schintz und *Slotopolski* (1926) wählten zu ihren Untersuchungen den Kaninchenhoden.

Sie untersuchten mikroskopisch die Reaktion des Hodengewebes auf die einmalige Verabfolgung einer H.E.D. in ihrem ganzen Verlauf. Diese Reaktion ist ziemlich konstant; sie wurde als Maß der Strahlenwirkung gewählt.

Nach *Schintz* und *Slotopolski* degenieren nach einmaliger Verabfolgung der H.E.D. nur die Spermiogonien, während die anderen Zellen morphologisch unverändert bleiben.

Dies führte zu einer langsam fortschreitenden „Depopulation" des Hodens. Die Autoren unterschieden acht Stadien des Reaktionsablaufes. Charakteristisch für die als Maß gewählte Reaktion war, daß vor Ausstoßung der letzten Spermien im 7. Stadium die Regeneration des samenbildenden Hodengewebes aus den Sertoli'schen Zellen sich der Depopulation superponierte.

Dieses zeitliche Einsetzen der Regeneration im 7. Stadium galt als Kriterium der Standardreaktion. Früheres Einsetzen wurde von einer kleineren, späteres Einsetzen von einer größeren biologischen Dosis verursacht.

Um die unterschiedliche Wirkung der Fraktionierung auf verschiedene Objekte zu untersuchen, verwendeten *Regoud* und *Ferroux* (1929) gleichzeitig als Testobjekte den Kaninchenhoden und daneben die Haut der Hodensäcke mit ihrer Umgebung und die Anorektalschleimhaut. Sie benutzten gesunde, ausgewachsene Kaninchen.

Während der Bestrahlung der Hoden und der Analgegend wurden die übrigen Körperpartien durch Bleiplatten abgedeckt.

Als Vergleichsmaß für die Strahlenwirkung auf den Hoden wählten sie die Reaktion des Hodengewebes, bei welcher eben eine vollkommene und endgültige Sterilisation eintritt.

Die Dosis für diese Reaktionsstufe wurde empirisch ermittelt.

Die Reaktion des Hodens wurde an seiner Funktion und mikroskopisch an den Gewebsveränderungen geprüft.

Als Zeichen des vollkommenen und endgültigen funktionellen Ausfalls galt das Ausbleiben einer Befruchtung bei Paarung nach einer Wartezeit von mehr als vier Monaten.

Histologisch entsprach dieser Reaktion die vollkommene Verödung der Hodenkanälchen. Geringeren Reaktionen entsprachen mehr oder weniger weit fortgeschrittene Verödung.

Bei den Kaninchen, welche an den Folgen der Bestrahlung frühzeitig zugrunde gingen, diente die histologische Veränderung als einziges Maß der Wirkung auf die Hoden.

Es mußte bei der Beurteilung dieser Fälle beachtet werden, daß die Hodenschädigung nicht alleinige Strahlenfolge ist, sondern teilweise durch die Allgemeinschädigung hervorgerufen wurde.

Als Vergleichsmaße für die Strahlenwirkung auf die Haut und Schleimhaut galten die Reaktionen der trockenen Schuppung, der Epilierung und der Nekrose bezw. der mehr oder weniger starken Proktitis.

Miescher (1930) benutzte den Epilationseffekt am Kaninchenohr als Vergleichsreaktion für seine Untersuchungen.

Es kamen nur Tiere gleicher Rasse und gleichen Alters zur Verwendung. Während der Bestrahlung befanden sich die Tiere in einem durch Blei geschützten Metallkasten.

Nur das Ohr ragte heraus und wurde auf einem Hartholzwürfel von 10 cm Kantenlänge befestigt. Dadurch sind die Verhältnisse denen der menschlichen Haut mehr angepaßt worden.

Der Zeitpunkt des Beginns der Epilation und der Zeitpunkt des Epilationsmaximums schwankte bei den Kaninchen beträchtlich. Deshalb wurde der Späteffekt als Kriterium der Strahlenwirkung gewählt.

Miescher unterschied sieben Stadien des Späteffektes:

Vollständiger Nachwuchs normaler bezw. weißer Haare, unvollständiger und spärlicher Nachwuchs weißer Haare.

Beim spärlichen Nachwuchs bestand gleichzeitig eine leichte Atrophie mit oder ohne Leukomelanoderm. Bei vollkommener Kahlheit war eine ausgesprochene Atrophie der Haut vorhanden. Die schwersten Schäden stellten die Sklerose und die Nekrose dar.

Um eine Vergleichsbasis zu haben, bestrahlte *Miescher* mit abgestuften Dosen und stelltte dann die Schwellenwerte für die genannten Reaktionsstufen einander gegenüber.

Schwächere Reaktionen verlangten durchschnittlich vier bis fünf Monate, stärkere sechs bis acht Monate Beobachtungszeit bis zum Eintritt einer vollkommenen Restitution oder eines stationären Zustandes.

Bei Versuchen über den Vergleich von Volldosis und verzettelter Dosis wurden je drei Kaninchen mit gleicher Strahlung bestrahlt. Ein Ohr wurde der Bestrahlung ausgesetzt, das andere diente als Kontrolle.

Bei Untersuchungen über den Einfluß der Intensität auf die biologische Dosis verglich *Miescher* die Reaktionen beider Ohren auf verschiedene Strahlungen.

Auch *Karlsdorf* (1930) sowie *Zwerg* (1932) wählten die Epilation an der Kaninchenhaut als Testreaktion. Sie beobachteten neben dem Zeitpunkt des Einsetzens der Epilation und dem Zeitpunkt des

Reaktionsmaximus nach dem Vorgange *Mieschers* vor allem den Späteffekt.

Ellinger (1933) verglich Strahlen verschiedener Qualität an der Erythemreaktion, welche die Strahlen auf der Kaninchenhaut hervorbringen. Das Erythem erzeugte er am Ohr des Kaninchens, da es an dessen haarloser Innenseite leicht beobachtet werden kann.

Die hasenfarbenen, weiblichen, ungefähr 2 kg schweren Tiere brachte er in einen Kasten und fixierte sie durch eine Halskrause. Das Ohr wurde mit der Haarseite glatt auf eine 5 mm dicke Bleiplatte gelegt. Das Blech, welches das Ohr fixierte, trug dieselben Fenster, wie die Bleiplatte, so daß das Ohr in freier Luft bestrahlt wurde. Wegen der Dünne des Materials konnte bei der Bestrahlung von kleinen Feldern die Streustrahlung vernachlässigt werden.

Als Maß der Strahlenwirkung galt die Latenzzeit bis zum Erscheinen eines scharf begrenzten deutlich sichtbaren Erythems und die Latenz bis zum Sichtbarwerden der Pigmentierung.

Es wurden durch statistische Auswertung gesicherte Mittelwerte verschiedener Kaninchengruppen miteinander verglichen.

Becker (1936) verwendete die Schuppungsreaktion, welche nach Bestrahlung der Haut des Himaljakaninchens auftritt, als Maß der biologischen Dosis.

Das Bestrahlungsfeld am Rücken des Kaninchens wurde rasiert. Dieser mechanische Reiz löste eine Schuppungsreaktion aus, welche aber schon nach 24 Stunden begann und nach 4—6 Tagen wieder verschwunden war.

Im Gegensatz dazu trat die Schuppung bei mittleren Röntgenstrahlendosen erst nach 6—8 Tagen auf, und blieb dann, je nach der Höhe der Dosis, 8 Tage und länger bestehen.

Becker fand für die Schuppungsreaktion einen konstanten Schwellenwert, der bei verschiedenen Kaninchen nur eine Schwankung von 5—10 % aufwies.

Für Grenzstrahlen war die Schwellenwertdosis niederer als für Röntgenstrahlen mittlerer Wellenlänge.

dd) Schwein:

Liechti (1929) diente zu vergleichenden Untersuchungen über die Fraktionierung der Strahlung die Haut des Schweines als Testobjekt.

Nach *Liechti* liegt die H.E.D. des Schweines um 30—50 % höher als die des Menschen.

Er bestrahlte gleich große Felder der Haut eines Tieres in Schulterhöhe links und rechts. Am 30. Tag nach der Bestrahlung

begannen sich die Felder abzugrenzen. Der Autor verglich die Rötungsgrade des Erythems 49 Tage nach der Bestrahlung. Vergleichsmaß war das Erythem der Schweine-H.E.D. Durch Abstufung der Dosen wurde versucht, auf gleiche Reaktion zu bestrahlen.

b) Amphybienlarven.

aa) Froschlarve:

Gauß und *Lembke* (1912) waren die ersten, welche an biologischen Objekten vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Röntgenstrahlen vornahmen. Als Testobjekt verwendeten sie neben der Saubohne Kaulquappen in der Annahme, daß diese Tiere, da sie sich in intensivem Wachstum befinden, besonders gut auf Strahlen reagieren würden. Zu jeder Bestrahlungsserie wählten die Autoren nur gleich große und zur gleichen Zeit gefangene Kaulquappen. Die Tiere wurden in Teichwasser gehalten. Mit einer Dosis und Strahlung wurden jeweils sechs Tiere bestrahlt, welche sich in kleinen Glasschälchen in $^3/_4$ cm hohem Wasser befanden.

Die Kriterien der Strahlenwirkung waren:

Die Mortalität der Tiere unmittelbar nach der Bestrahlung, das Verhalten der überlebenden Tiere; dabei sind verschiedene Zeichen der Strahlenschädigung zu beobachten:

Trägheit der Reaktion, Beeinträchtigung der Beweglichkeit des Schwanzes und das Einnehmen einer Kantenstellung, das weitere Absterben der Tiere in Abhängigkeit von der Zeit.

Platt (1920) machte Untersuchungen über die Abnahme der Intensität eines Mesothorpräparates mit der Entfernung, sowie über die Wirkung verschieden gefilterter Präparate und verwendete dabei in Anlehnung an *Gauß* und *Lembke* ebenfalls Kaulquappen als Testobjekte.

In einem rechteckigen Becken von 6 cm Länge und 5 cm Höhe, das 4 cm hoch mit Wasser gefüllt war, grenzte der Autor durch feine Gitter in den Abständen von 6 und 23 mm von der Mitte, links und rechts 7 mm tiefe Räume ab, in welche während der Bestrahlung je drei Kaulquappen gebracht wurden. Das Radiumpräparat wurde in die Mitte des Beckens gestellt. Die Bestrahlung erfolgte bis zum Tod aller Tiere.

Die biologische Wirkung und nach ihr die Intensität wurde beurteilt nach der Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitszeichen, von Todesfällen und der Zeit bis zum Absterben aller Tiere.

Als Zeichen der Strahlenkrankheit beschrieb *Platt* folgende nacheinander bis zum Tode des Tieres auftretende Zustände: Schlaffheit

und Trägheit, Bodenlage, Aufregung, der ein Zustand folgt, in welchem die Tiere nahezu reaktionslos sind.

bb) Salamanderlarve:

Alberti (1926) wählte Embryonen von Salamandra makulosa als Objekt für die biologische Dosierung, nachdem von ihm in früheren Arbeiten schon orientierende Untersuchungen an diesem Testobjekt gemacht worden sind.

Nach diesen Untersuchungen sind die nach der Bestrahlung in der Cornea der Larve auftretenden Mitoseveränderungen in ihrem morphologischen und zeitlichen Verlauf weitgehend von der verabreichten Dosis abhängig.

In den ersten sechs Stunden nach der Bestrahlung kommt es neben einer Minderung der Mitosenzahl zum Auftreten von charakteristischen abnormen Mitosen (Primäraffekt). Die Zahl der abnormen Mitosen, bei welchen einzelne Chromosomen sich nicht voneinander lösen und welche so zu „Sanduhrkernen" führen (Pseudamitosen) nimmt mit steigender Dosis zu.

Dieser ersten Reaktion folgt eine mitosenfreie Zwischenzeit, die umso länger ist, je größer die verabfolgte Dosis war.

Eine nach der mitosenfreien Zeit einsetzende Reaktion mit abnormen Mitosen zeigt keine Abhängigkeit von der Dosis.

Das histologische Bild des Primäraffektes und die Dauer der mitosenfreien Zwischenzeit konnten also als Maße für die biologische Dosis gewertet werden.

Die Salamanderlarven wurden in einem dickwandigen Paraffingefäß in einer $1^1/_4$ cm hohen Wasserschicht der Bestrahlung ausgesetzt. Ein Zelluloidblatt hielt die Tiere in gleicher Schicht und damit in gleichem Focusabstand.

Streustrahlung und Asorption wurden berücksichtigt.

15 Minuten nach der Bestrahlung und dann alle zwei Stunden bis zu acht Stunden sind von jeder Serie zwei Tiere fixiert worden, darauf nach 24, 36 und 48 Stunden und dann täglich bis zu sieben Tagen je ein Tier. Nach dem Abpräparieren der Cornea wurde diese gefärbt und auf Mitosen untersucht.

c) Tier-Eier.

aa) Frosch-Ei:

Friedrich und *Krönig* (1918) verwendeten zu ihren Untersuchungen neben anderen Testobjekten auch Froscheier.

Zu einer Versuchsreihe kamen nur Eier eines Elternpaares zur Anwendung.

Die Autoren hielten sich zur Gewinnung der Eier Pärchen von Rana temporaria, welche im Mai laichen und von Rana esculenta, welche im Juni laichen.

Für vergleichende Untersuchungen fanden sie das Entwicklungsstadium der Eier am günstigsten, welches zwischen dem Vielzellstadium und dem Zeitpunkt des Ausschlüpfens der Eier liegt.

Mit einer Strahlung und Dosis wurden 50 Eier bestrahlt. Während der Bestrahlung lag der Laich in einem aus dünnen Glasstäben angefertigten Gestell, welches sich in einem mit Tümpelwasser gefüllten Behälter befand. Der Boden des Gestelles war soweit unter dem Wasserspiegel, daß das Wasser eben den Laich bedeckte, wenn die Eier alle nebeneinander lagen.

Nach der Bestrahlung kamen die Eier in Kulturschalen, in welchen täglich das Wasser erneuert wurde.

Die Autoren beurteilten die Strahlenwirkung an der Schädigung, welche sich an den aus den bestrahlten Eiern hervorgehenden Kaulquappen zeigte. Als Maß galt ihnen das zeitliche Auftreten und das Ausmaß der „Strahlenkrankheit", die sich einstellende Wachstumshemmung und die Zeit bis zum Absterben der Larven.

Die Strahlenkrankheit besteht in Mißbildungen der Larven, welche sich in Verkrümmungen und Blasenbildungen meist am Bauch und am Kopfende ausprägen.

Die Beobachtung erstreckte sich über zwei bis vier Wochen.

Um Spontanschädigungen zu erkennen und für die Beurteilung der Resultate verwenden zu können, sind unbestrahlte Kaulquappen derselben Abstammung unter gleichen äußeren Bedingungen als Kontrolle gehalten worden.

Schlechtmann und *Klupfel* (1932) benützten die sehr strahlenempfindlichen befruchteten Froscheier von 32 bis 64 Plastomeren als Objekte für die „biologische Röntgen-Metrie".

Um gleichalte Eier zu erhalten, wurde ein laichendes Froschpaar alle 5—10 Minuten in eine neue Schale gesetzt. Der Prozeß der Eiteilung ist der Beobachtung gut zugänglich. So war es möglich, alle Eier in dem gleichen Stadium zur Bestrahlung zu bringen.

Die Autoren fanden, daß bei den deletären Dosen die mittlere Lebensdauer der Eier von der Größe der Dosis abhängt. Diese mittlere Lebensdauer konnte deshalb als Maß der Strahlenwirkung gelten, doch nur bis zu einer Dosis von 400 r, da mit größeren Dosen keine Steigerung der Wirkung mehr möglich war.

bb) Axolotl-Ei:

Langendorf und *Reuß* (1933) züchteten den weißen und schwarzen Axolotl zur Gewinnung des Laiches. Sie fanden die befruchteten Eier sehr strahlenempfindlich.

Zum Eierablegen brachten sie die Tiere zur Laichzeit in eisgekühltes Wasser. Nach 24—48 Stunden wurden in Zwischenräumen von 20—60 Minuten 6—12 Eier abgelegt.

Es gelang den Autoren, eine der das Ei umgebenden Gallerthüllen zur Verringerung der Absorbtion weicher Strahlen zu entfernen, ohne dadurch eine größere Spontanschädigung zu verursachen. Damit die zu einer Bestrahlung verwendeten Eier möglichst gleich alt waren, wurden diese stündlich abgenommen, und nach drei Stunden bis zu 10 Stück in kleinen Embryoschälchen bestrahlt. Das Wasser in den Embryoschälchen bedeckte die Eier eben vollständig.

Zur Weiterzüchtung blieben die Eier in den Schälchen, in welchen das Wasser täglich erneuert wurde.

Nach 12 Tagen werteten die Autoren das Ergebnis aus. Als Maß der biologischen Dosis diente die Zahl der stark geschädigten und toten Larven zusammen in Prozenten aller bestrahlten Eier ausgedrückt.

Wenig geschädigte Individuen wurden als zweifelhaft ausgeschieden.

An Hand der Kontrollen wurde die Spontanschädigung ermittelt und mit in Rechnung gezogen. Eier mit zu hohen Spontanschädigungen sind verworfen worden.

cc) Pferdespulwurm-Ei:

1919 führte *Holthusen* die befruchteten Eier des Pferdespulwurms als Testobjekte für die biologische Dosierung ein.

Als Vorzüge des Objektes bezeichnete er, daß bei seiner Dünne von einer Absorption nach der Tiefe und von der Wirkung der Streustrahlung des darunterliegenden Gewebes abgesehen werden könne. Weiter besitze das Objekt eine leichte Ansprechbarkeit und weise eine genügend große Feinheit der Reaktion auf.

Schlüsse auf die Strahlendosis sind nach Ablauf der embryonalen Entwicklung aus dem Grad der Entwicklungshemmung zu ziehen.

Eine ausführlichere Beschreibung der Methode gab der Autor erst 1924.

Zuppinger (1928) übernahm für seine Untersuchungen die Askarismethode von *Holthusen* und baute sie zum Teil noch weiter aus:

Die Spulwürmer sollen möglichst schnell nach Schlachtung der Pferde zur Präparation kommen.

Die Eier verschiedener Würmer zeigen verschiedene Strahlenempfindlichkeit, weshalb zu einer Versuchsreihe nur Eier eines Wurmes verwendet werden können. Es kommen nur reife befruchtete Eier zur Anwendung. Diese sind daran zu erkennen, daß das Protoplasma durch einen perivitinellen Saftraum von der Eimembran getrennt sind.

Man prüft, wie weit aufwärts im Uterus die Eier reif sind. Die reifen Eier werden entnommen und mit einigen Tropfen Wasser zu einer Emulsion vermischt. Nachdem die mikroskopische Prüfung der Emulsion ergab, daß sie nur reife Eier im Einzellstadium enthält, verteilt man sie in stecknadelkopfgroßen Portionen auf dünnen Zelluloidplättchen und kann sie nun bestrahlen. Die Empfindlichkeit der Eier wird von der Temperatur beeinflußt, weshalb die Bestrahlung bei annähernd gleichen Temperaturen vorgenommen werden soll.

Die frischen Eier bewahren ihre konstante mitttlere Empfindlichkeit nur während der ersten $2^1/_2$ bis 3 Stunden. Durch den Sauerstoff der Luft werden sie zur Entwicklung angeregt, wobei sich die Empfindlichkeit ändert.

Da die Eier nicht immer zu beschaffen sind und meistens nicht alle auf einmal verwendet werden können, hat man sie durch besondere Methoden konserviert.

Holthusen hat die frischen Eier anoxybiotisch eingeschlossen. Durch die Entziehung des Sauerstoffs wird die Entwicklung gehemmt, ohne daß die Eier dabei während der ersten drei Wochen geschädigt würden. Das anoxybiotische Einschließen wird in folgender Weise vorgenommen:

Man bringt in geschliffene Glastöpfchen Wattebäuschchen, die mit Kalk gesättigter Pyrogallöllösung getränkt sind. Den Glasrand bestreicht man mit Pizein. Nun werden in die Töpfchen zwei bis drei Tropfen 5 % Kalilauge gebracht, das Pizein kurz erwärmt und rasch die Zelluloidplättchen mit der Eieremulsion darauf gepreßt.

Die Bestrahlung der Eier kann in dem Töpfchen erfolgen. Bevor die Eier zur Entwicklung gebracht werden, soll man sie zur Kontrolle des Entwicklungsstadiums mikroskopieren. Befinden sich die Eier zum Teil schon in Mehrzellstadien, so wird das Plättchen verworfen.

In Anoxybiose sind die Eier nach *Holthusen* $^1/_2$ bis $^1/_3$ Mal so empfindlich wie die frischen, behalten aber die Konstanz der mittleren Empfindlichkeit über 2—3 Wochen. Nach *Zuppinger* ist die

Empfindlichkeit der so konservierten Eier nicht von der Temperatur abhängig.

Eine einfachere Methode zur Konservierung der Eier ist die von *Zuppinger* angegebene. Die Askariden werden unpräpariert im Kühlschrank aufbewahrt. Bei Temperaturen bis zu plus 9 Grad waren die Eier nach 10 Tagen noch im Einzellstadium. Die Eier vom Kühlschrankaskariden zeigen, wie anaxybiotisch eingeschlossene, eine geringere Empfindlichkeit. Die Empfindlichkeit ändert sich aber sehr rasch bei Zimmertemperatur. Man muß deshalb die Eier, werden sie nicht gleich nach der Entnahme bestrahlt, in ein mit Eis beschicktes Dewargefäß stellen.

Nach der Bestrahlung kommen die Eier eines Versuchs in einer Petrischale, welche ein Stück gut angefeuchtetes Fließpapier enthält, 4 Tage in einen Brutschrank mit der Temperatur von 37 Grad.

Während dieser Zeit entwickeln sich die ungeschädigten Eier zu kleinen Würmchen. Die durch die Bestrahlung geschädigten weisen eine Entwicklungshemmung oder Mißbildung auf. Zur Auswertung der Resultate werden etwa 500 Eier ausgezählt.

Als Maß der Dosis gilt die Zahl der sichtbar geschädigten Eier in Prozenten der gezählten Eier ausgedrückt.

An Kontrollversuchen wird die Spontanschädigung bestimmt und bei der Auswertung berücksichtigt.

Die Verwendung von Zahlen als Maß läßt eine genaue quantimetrische Auswertung der Methode zu. Es ist hierbei möglich, die Größe der Schädigung als Funktion der physikalischen Dosis in Form einer Kurve aufzuzeichnen. Eine solche „Schädigungskurve" wird für jeden Wurm aufgestellt und erlaubt für alle Schädigungsgrade die genaue Bestimmung der Dosis.

Aus dem Verlauf der Schädigungskurve geht hervor, daß die feinsten Reaktionsunterschiede etwa bei einer Schädigung von 50 % angezeigt werden. Zu vergleichenden Untersuchungen wird also am besten mit der „Halbwertdosis" bestrahlt.

Zuppinger verwendete die Askarismethode auch zur Ausdosierung von Radiumpräparaten.

Es wurden durch diese Methode die biologisch äquivalenten Dosen von Radium- und Röntgenstrahlen bestimmt und die Radiumdosen in der der biologisch äquivalenten Röntgenstrahlendosis entsprechenden Anzahl ausgedrückt.

Die Askaris-Eier wurden auf quadratische Zelluloidplättchen von 4—5 cm Kantenlänge gebracht, in deren Mitte sich das Radiumpräparat befand. Die Plättchen waren in kleine Quadrate von 3 mm Seitenlänge unterteilt.

Während der Bestrahlung befand sich das Präparat im Eisschrank, um nach der Entfernung des Radiums in einer Petrischale mit feuchtem Fließpapier in den Brutschrank zu kommen. Nach 4 Tagen wurde die prozentische Schädigung in allen Quadraten, von denen jedes ungefähr 50 Eier enthielt, bestimmt.

Durch Aufstellen der Schädigungskurve für Röntgenstrahlen bei gleichen äußeren Bedingungen war es möglich, in jedem Quadrat die Radiumdosis in r-Einheiten anzugeben.

Nachdem *Zuppinger* den Verlauf der „Isodosen" festgelegt hatte, ermittelte er zur Charakterisierung der Präparate nur noch die Intensitäten in bestimmten Abständen von der Medianen.

Braun (1930) verwandte zum Vergleich der Radium- und Röntgenstrahlen ebenfalls die Askarismethode, doch schaltete er durch Verwendung eines starken Radiumpräparates den Einfluß der Intensität aus.

Liechti (1929) verglich bei seinen Untersuchungen nur Dosen, die eine 50 % Schädigung hervorrufen.

Intensivere Strahlenreaktionen wertete der Autor in anderer Weise als der oben beschriebenen aus. Er verwendete dabei als Maß die Zahl der völlig gehemmten, noch im Einzellstadium befindlichen Eier in Prozenten der bestrahlten ausgedrückt. Bei dieser Auswertung liegt die 50 % Schädigung und damit die Reaktionsstufe, welche am besten Dosenunterschiede anzeigt, im Bereich der intensiveren Reaktionen.

dd) Fliegen-Eier:

Jüngling und *Langendorf* (1933) dosierten 1933 Radiumpräparate aus mit Hilfe der Eier von Drosophyla melangogaster.

Wie *Zuppinger* legten sie gleichen biologischen Dosen gleiche r-Zahlen zu Grunde, doch bezeichneten sie die Radiumdosen-Einheit als r_d, da nicht erwiesen ist, ob gleichen biologischen Reaktionen gleiche Jonisationseffekte der Radium- und Röntgenstrahlen zu Grunde liegen.

Die Fliegen wurden in Stammkulturen gezogen. Zur Gewinnung der Eier brachte man die Tiere in Versuchsgläser, in welchen sich Futterschälchen befanden, die ein mit Hefe beimpftes Maismehlagarsirupgemisch enthielten. Auf dieses Nährgemisch legten die Tiere ihre Eier ab.

Für einen Versuch brachte man 50—100 Fliegen, die 4—12 Tage alt sind, zum Eierablegen in ein Versuchsglas.

Um eine Homogenität des Entwicklungsstadiums der Eier zu erreichen, wurde das Futterschälchen alle $2^1/_2$ Stunden gewechselt.

Die gewonnenen Eier wurden gut durchgemischt und eine halbe Stunde später, also 3 Stunden nach Beginn der Eiablage bestrahlt. Zu dieser Zeit zeigten sie eine gewisse Konstanz in der Strahlenempfindlichkeit.

Nach der Bestrahlung bei Zimmertemperatur brütete man die Eier auf schwarzem Filtrierpapier ausgebreitet in einer feuchten Kammer im Brutschrank aus.

Normalerweise schlüpften die Larven nach 21—23 Stunden.

Früher geschlüpfte wurden von dem Versuch ausgeschieden, da sie in einem späteren Entwicklungsstadium abgelegt sind.

27 Stunden nach der Bestrahlung erfolgte die Auszählung.

Als Maß der Schädigung galt die Zahl der nichtgeschlüpften Eier in Prozenten der bestrahlten Eier ausgedrückt. Die Kontrollschädigung wurde berücksichtigt; sie betrug in der Regel 5—7 %.

Jüngling und *Langendorf* verwendeten die Methode zur Bestimmung der Oberflächen- und Tiefendosen von Nadeln und Röhrchen, sowie der Oberflächendosen von Moulagen.

Zur Bestimmung der Tiefendosen benutzen die Autoren Holzphantome.

Mallet (1936) stellte vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen mit Hilfe der Eier von Lucilia sericata an.

Die Fliegen wurden in Kulturen gezüchtet. Zur Anregung der Eiablage legte man in den Käfig, in welchem sich 400—500 Fliegen befanden, ein Stück Fleisch oder Leber. Da die Eier 2—3 Stunden nach dem Ablegen am empfindlichsten sind, wurden sie zu dieser Zeit gesammelt und 400—500 in Petrischalen auf Peptongelatine gleichmäßig verteilt.

In den Schalen wurden die Eier bestrahlt.

Da ihre Empfindlichkeit von der Temperatur abhängig ist, erfolgte die Bestrahlung und die nachfolgende Entwicklung in einem feuchten Brutschrank bei der Temperatur von 25 Grad. Die Prozentzahl der durch die Bestrahlung in ihrer Entwicklung gehemmten Eier galt als Maß der Strahlenschädigung.

Die Spontanschädigung wurde an Kontrollkulturen bestimmt und bei der Auszählung berücksichtigt.

d) Tiersperma.

aa) Fliegensperma:

Timofeef-Resovsky (1934) wählte als Testobjekt für die biologische Dosierung den in den Hoden befindlichen reifen Samen erwachsener Drosophyla-melanogaster-Männchen.

Die geschlechtsgebundenen Mutationen, welche durch die Bestrahlung ausgelöst werden, können durch Kreuzung mit einer besonderen Art von Drosophyla-Weibchen bei den Männchen der F_2-Generation in ihrem vollen Ausmaß sichtbar gemacht werden, da diese F_2-Männchen alle das bestrahlte großväterliche X-Chromosom erhalten.

Die Abart der zur Kreuzung verwendeten Weibchen enthält folgende an ein X-Chromosom gebundene Faktoren: Einen dominanten Faktor B, der schmale Augen verursacht und an welchen die Weibchen leicht zu erkennen sind; einen dominanten Faktor C, welcher einen Faktorenaustausch zwischen den beiden X-Chromosomen verhindert und dadurch die Strahlenmutation unverändert weitergibt; einen recessiviven Letalitätsfaktor l. Dieser Faktor bewirkt, daß die ihn enthaltenden männlichen Keime nicht zur Entwicklung kommen und deshalb das Verhältnis der männlichen zu den weiblichen Tieren bei den Nachkommen der CIB-Weibchen immer 1 zu 2 beträgt.

Es wurden 3—6 Tage alte Männchen bestrahlt und innerhalb 24 Stunden nach der Bestrahlung mit 3—8 Tage alten unbefruchteten CIB-Weibchen gepaart. Nach spätestens 5—6 Tagen wurden die Tiere getrennt, um zu verhindern, daß Spermien, die zur Zeit der Bestrahlung unreif waren, zur Befruchtung kamen.

Die F_1-CIB-Weibchen, an den schmalen Augen kenntlich, sind einzeln mit ihren Brüdern gekreuzt worden. An den daraus hervorgehenden F_2-Männchen oder an ihrem Fehlen konnten die sichtbaren bezw. letalen Mutationen, welche durch die Bestrahlung entstanden sind, beobachtet werden.

Das Fehlen der Männchen konnte aus dem Verhältnis der Geschlechter der F_2-Generation ersehen werden.

Die Größe der Mutationsrate stellte das Maß der verabfolgten Dosis dar.

Es wurden mit dieser Methode Radium- und Röntgenstrahlen einschließlich der Grenzstrahlen in ihrer Wirkung verglichen. Bei der Bestrahlung mit Grenzstrahlen ist die Absorbtion des die Hoden deckenden Gewebes berücksichtigt worden.

e) Gewebekulturen.

Laser (1930) verwendete Reinkulturen von tierischen Geweben zu vergleichenden Untersuchungen an Radiumstrahlen.

Es kamen neben Fibroblasten, Osteoblasten- und Irisepithelkulturen von Hühnerembryonen auch Kulturen von embryonalen Rattenfibroblasten, von Mäusekarzinom und von Rattensarkom zur Anwendung.

Zu einem Versuch wurden nur gleiche Teile einer Kultur verwendet.

In Carellflaschen von 3 cm Durchmesser pflanzte man die Teilkulturen in ein als Stützsubstanz dienendes Eiweißkoagulum und schichtete eine Nährlösung darüber. Die Nährlösung wurde jeden vierten Tag erneuert.

Die Züchtung und auch die Bestrahlung erfolgte bei der den Tieren, welchen die Kulturen entstammten, eigenen Körpertemperatur. Alle Bestrahlungen wurden erst nach 1—3tägiger Bebrütung vorgenommen, nachdem festgestellt war, daß die Kulturen ein gleichmäßiges Wachstum zeigten.

Sämtliche Kulturen wurden unmittelbar nach Anfertigung der Flaschen und darauf in etwa 24stündigen Intervallen mittels des Edinger-Projektionsapparates in 19facher linearer Vergrößerung projiziert und das Wachstumsareal aufgezeichnet.

Der tägliche Zuwachs der Kulturen wurde planimetrisch gemessen und kurvenmäßig festgelegt.

Die Bestrahlung verursachte eine Wachstumshemmung, welche sich nach einer bestimmten Latenz einstellte. Die Größe der Wachstumshemmung, welche aus dem Vergleich der Wachstumskurve der bestrahlten Kultur mit der Wachstumskurve der Kontrollkultur ersichtlich war, diente als Maß der Strahlung.

Die Beobachtung erstreckte sich über etwa 7 Tage.

Auch *Fischer* (1931) wendete die beschriebene Methode an.

Die Stärke der biologischen Wirkung von Strahlen verschiedener Intensität und Qualität beurteilte *Farago* (1936) an dem Grade der Verfettung, welchen die Zellen von Gewebekulturen nach Bestrahlung aufweisen.

Der Autor verwendete Kulturen des Herzens eines 8tägigen Hühnerembryo. Ungefähr 3 cbmm große Stückchen wurden explantiert und in einer Mischung von Hühnerplasma und Hühnerembryonalextrakt eingelegt. Die Kulturen wurden im Thermostaten bei 37 Grad gezüchtet. 24 Stunden nach der Explantation wurde bestrahlt. Dabei betrug die Temperatur immer über 30 Grad. 24 Stunden nach der Bestrahlung wurden die Kulturen fixiert. Die fixierten Präparate färbte man mit Sudan III und Delafielt-Hämatoxilin und bedeckte sie mit Glyzeringelatine. Die Fettröpfchen in den Zellen erhielten durch Sudan III rote Färbung, und konnten gut gezählt werden.

Ausgezählt wurden die Fettröpfchen in 200 Zellen jeder Kultur und daraus die durchschnittliche Fettröpfchenzahl für eine Zelle errechnet.

Diese Zahl bildete das Maß für die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Gewebekulturen.

Eine Steigerung der Dosis auf über 700 r rief keine Steigerung der Verfettung mehr hervor.

3. Pflanzliche Objekte.

a) Bohne:

Als erstes Vergleichsobjekt aus der Pflanzenreihe wurde die Saubohne verwendet. *Gauß* und *Lembke* (1912) benützten die Strahlenempfindlichkeit junger Bohnenpflanzen, um diese als Testobjekte zu vergleichenden Untersuchungen anzuwenden.

Je 4—6 Bohnen wurden in Töpfe gepflanzt und in einem hellen Raum zum Treiben gebracht. Hatten die jungen Pflänzchen eine Höhe von 5—20 cm erreicht — vom Topfrand bis zur Pflanzenkrone gemessen —, so wurden sie bestrahlt. Als Maß der Strahlung galt der Grad der Schädigung, welcher sich in einer Wachstumshemmung und dem Welken der Pflanzen zeigte. Das Ausmaß der Schädigung wurde beurteilt an der Größe der Pflanzen, der Blätter und der Internodealspatien im Vergleich zu den Kontrollen, sowie an dem zeitlichen Einsetzen und dem Ausmaß des Welkens der Pflanzen.

Die Pflanzen wurden teilweise bis zu 9 Wochen beobachtet.

Auch *Friedrich* und *Krönig* (1918) verwendeten junge Saubohnen als Testobjekte. Sie bestrahlten jedoch nicht die jungen Pflanzen, sondern die ausgekeimten Samen, die 2—3 cm lange Wurzelkeime aufwiesen.

Für eine Bestrahlung wurden 30 Exemplare verwendet. 30 dienten als Kontrolle.

Nach der Bestrahlung wurden die Keime gleich tief in die Erde eingepflanzt und in einem Wärmehaus mit konstanter Temperatur zum Auswachsen gebracht.

Als Maß der Strahlung wählten die Autoren die Zeit bis zum Hervorsprossen der Keime aus der Erde, die Wachstumshemmung und den Grad der Verkrüppelung der Blätter.

Iven (1925) untersuchte im Rahmen seiner Versuche über die Reizwirkung der Röntgenstrahlen auch die Wirkung der Strahlen verschiedener Qualität.

Der Autor bestrahlte trockene und gequollene Samen. Von den gequollenen Samen wurden nur solche verwendet, bei denen die Keimwurzeln eben am Durchbrechen waren. Für eine Strahlung

und Dosis kamen 25—50 Bohnen zur Verwendung. Die Samen lagen während der Bestrahlung in einer Schicht.

Am Tag der Bestrahlung bzw. einen Tag darnach wurden die Bohnen 1 Zentimeter tief in Erde gepflanzt. Nicht bestrahlte Kontrollen wurden unter den gleichen äußeren Bedingungen gehalten. Durch Paralellversuche wurde auch kontrolliert, ob die Bohnen gleichmäßig keimten.

Die Strahlenwirkung äußerte sich bei sehr kleinen Dosen in Wachstumsbeschleunigung des Laubsprosses, bei größeren in einer Hemmung des Wachstums. Die Sproßhöhe wurde bei jungen Pflänzchen bis zur Durchbruchskrümmung, bei älteren bis zur Spitze des Vegetationspunktes gemessen. Als Maß der Strahlendosis wählte der Autor die Größe der Beinflussung des Längenwachstums während der ersten 20 Tage. Die Reaktion wurde an verschiedenen Tagen nach der Bestrahlung abgelesen. Sie wurde gemessen an der Laubsproßhöhe der bestrahlten Bohnen in Prozenten der Sproßhöhe der Kontrollen ausgedrückt.

Daneben wurden die Blätter gezählt und ihre Größen gemessen.

Die Pflanzen, welche im Glashaus gezogen wurden, sind nach 20 Tagen gleich über den Keimblättern abgeschnitten und gewogen worden. Das Gewicht der bestrahlten Pflanzen in Prozenten des Gewichts der Kontrollen ausgedrückt, diente als Kontrolle des obigen Maßes.

Im Gewächshaus gezogene Pflanzen erwiesen sich gegenüber den Feldpflanzen und ebenso die gequollenen Samen gegenüber den trockenen, als empfindlicher.

Außer den Samen bestrahlte *Iven* auch junge Bohnenpflänzchen mit einer durchschnittlichen Wurzellänge von 10 Zentimetern und einer Sproßlänge von 3 Zentimetern.

Die Bestrahlung erfolgte in Holzkisten, die mit lockerer Gartenerde gefüllt waren. Die Auswertung wurde wie bei den Samen vorgenommen.

Eine Beschleunigung des Wachstums war bei den bestrahlten Pflänzchen nicht vorhanden.

1919 verwendete *Jüngling* die Strahlenreaktion der Wurzel der gekeimten Saubohnen, zur Messung der Strahlendosis.

Diese Reaktion besteht in einer Wachstumshemmung der Haupt- und Seitenwurzeln und in einer Änderung der Anordnung der letzteren.

Zahlreiche Versuche des Autors ergaben, daß die Empfindlichkeit der Bohnen einer Art nahezu konstant ist, wenn dieselben unter gleichen Bedingungen bestrahlt werden. Nur der 4. Teil der

Exemplare wich in seiner Empfindlichkeit bis zu 25 % von dem normalen Wert ab. Diese Konstanz der Empfindlichkeit machte es möglich, die Bohnen zur absoluten Dosimetrie zu verwenden.

Als Maß stellte *Jüngling* die Bohnenvolldosis auf. Er versteht darunter die Dosis, welche eben bei allen bestrahlten Objekten oder bei 75 % derselben nach 4—5 Tagen ein völliges Aufhören des Wachstums für mehrere Tage hervorruft.

Der Autor konnte weiter zwischen Teildosen der Volldosis und der Wurzelreaktion folgende Beziehungen festlegen:

Treten die Seitenwurzeln wie bei den Kontrollen am 5. Tag nach der Bestrahlung auf, so beträgt die Dosis höchstens 13 % der Volldosis. (V. D.) Treten sie mit einem Tag Verspätung auf, so beträgt die Dosis um 26 % der V. D., treten die Seitenwurzeln zwei Tage später auf, so beträgt die Dosis um 33 % der V. D. Bei diesen niederen Dosen befinden sich die Seitenwurzeln wie bei den Kontrollen an der Basis der Hauptwurzeln. Als Mitteldosis (M. D.) I bezeichnete der Autor die Strahlenmenge, nach deren Verabfolgung die Seitenwurzeln hauptsächlich im mittleren Drittel der Hauptwurzel auswachsen. Sie macht 40—45 % der V. D. aus. Als M. D. II wurde jene Dosis bezeichnet, nach deren Verabfolgung die Seitenwurzeln vorwiegend im unteren Drittel des Wurzelsprosses auftreten, so daß die Wurzel Pinselform annimmt. Sie beträgt 60—85 % der V. D.

Da nach *Jüngling* $^1/_4$ der Bohnen von der konstanten Empfindlichkeit abweicht, genügt es zum Messen einer Strahlung, vier Bohnen zu verwenden. Durch gleiche Reaktion von drei der Bohnen ist die Dosis eindeutig bestimmt.

Vor der Bestrahlung legt man die Bohnen zum Quellen 24 Stunden in Wasser. Darauf bringt man sie in einen Thermostaten und läßt sie bei 30 Grad Wärme in feuchtem Sägemehl 36 Stunden keimen.

Die Wurzelsprossen erreichen dabei durchschnittlich eine Länge von 10 mm.

Man bestrahlt die Bohnen auf feuchtem Sägemehl, und bedeckt sie dabei, um sie vor dem Austrocknen zu schützen, mit feuchtem Filtrierpapier.

Nach der Bestrahlung läßt man die Samen im Thermostaten zwischen Filtrierpapier und der vertikalgeriffelten Glaswand eines Schaukastens, der mit feuchtem Sägemehl gefüllt ist, weiterkeimen.

Durch die Riffelung in der Wand werden die Wurzeln gezwungen, gerade zu wachsen.

In dem Schaukasten kann die Reaktion der Wurzeln jederzeit abgelesen werden.

Die Beobachtung der Wurzelreaktion erstreckt sich über etwa 10 Tage.

Temperaturunterschiede während der Bestrahlung, wie sie durch verschiedene Zimmertemperaturen gegeben sind, beeinflussen die Reaktion nicht.

Jüngling und *Beigel* (1923) wandten die Bohnenmethode auch zur Ausdosierung eines Radiumpräparates an. (Das verwendete Präparat hatte Röhrchenform und eine Länge von 47 mm.)

Es wurde die Bohnenvolldosis an der Oberfläche und in verschiedenen Abständen vom Präparat bestimmt.

Die Wurzelsprosse der verwendeten Bohnen vom ersten bis zweiten Keimungstag hatten eine Länge von 1—2 cm. Zur Bestrahlung in verschiedenen Abständen wurden paraffingetränkte Buchenholzphantome benützt.

Da während der ziemlich langen Bestrahlungszeiten die Wurzelsprosse wuchsen, wurden ihre Spitzen etwas oberhalb der Mitte des Präparates gelegt, damit trotz des Wachstums ein annähernd gleicher Abstand gewahrt wurde. Das Austrocknen wurde dadurch verhindert, daß nach dem Einlegen der Wurzelsprosse in die Rillen des Phantoms dasselbe mit feuchtem Filtrierpapier umwickelt und das ganze mit feuchtem Sägemehl umgeben wurde.

Die Volldosis galt als erreicht, wenn bei 4 von 6 bestrahlten Bohnen die Lebensfähigkeit vollkommen erloschen war.

Die Wurzelreaktionen der Vicia faba equina wurde auch bei einer großen Zahl von vergleichenden Untersuchungen zum Messen verwendet.

Im wesentlichen wurde immer nach der *Jüngling*'schen Methode verfahren. Die Änderungen in der Methodik, welche im Laufe der Zeit vorgenommen wurden, werden im folgenden zusammengefaßt, um bei der Darstellung dieser vergleichenden Untersuchungen Wiederholungen zu vermeiden.

Obwohl nach den Untersuchungen *Jünglings* die verschiedenen Arten der Vicia faba nur unwesentliche Unterschiede in der Strahlenempfindlichkeit aufweisen sollen, wurde doch von den meisten Autoren, um der Forderung nach genetischer Reinheit nach Möglichkeit zu genügen, Bohnen gleicher Art und weitgehend reiner Züchtung aus Samenzuchtanstalten bezogen.

Die Bohnen wurden vor und nach der Quellung gesichtet, und Samen möglichst gleicher Größe und mit gleicher Länge des Wurzelsprosses auszulesen.

Die Länge des Wurzelsprosses bei der Bestrahlung betrug immer 1—2 cm.

Das Sägemehl soll gereinigt, sterilisiert und nach *Björling* grobkörnig sein.

Die Zahl der für eine Strahlung und Dosis verwendeten Objekte schwankte zwischen 4 und 10. Nur *Lachmann* und *Stubbe* verwendeten eine größere Anzahl. Bei neueren Untersuchungen wurde stets die Rückstreuung der Unterlage ausgeschaltet.

Sowohl bei der Keimung als bei der Weiterzüchtung konnte die Verwendung des Thermostaten für die vergleichenden Untersuchungen in Wegfall kommen. Für eine Versuchsreihe wurden jedoch möglichst gleiche äußere Bedingungen eingehalten.

Die meisten Autoren werteten die Ergebnisse nach den von *Jüngling* angegebenen Kriterien aus. Dabei wurde teilweise der Ablauf der ganzen Reaktion verglichen. Teilweise dienten zum Vergleich die Reaktionen zu bestimmten Zeitpunkten.

Björling und in Anlehnung an ihn *Lachmann* und *Stubbe* verwandten nur die Hemmung des Längenwachstums der Hauptwurzel als Kriterium der Strahlenwirkung.

Glocker, Rotacker und *Schönleber* (1924) wandten die Bohnenmethode zur Messung der Tiefendosis an. Sie schufen sich eine Reaktionsskala nach den Kriterien *Jünglings*.

Matoni (1924) legte besonderen Wert auf eine sorgfältige Auslese der Objekte. Er ließ die drei- bis vierfache Menge der benötigten Bohnen vorkeimen, um ein großes Material zur Auslese der Bestrahlung zu haben. Keimlinge, bei denen die Wurzelspitze auch nur geringstens beschädigt war, wurden verworfen. Die Keimfähigkeit der Bohnen wurde vorher geprüft, und mußte mindestens 95 % betragen.

Als Maß der Strahlenwirkung wählte *Matoni* den ganzen Verlauf der Reaktion, welchen er täglich registrierte. Es wurde dabei das Längenwachstum der Sprosse und das zeitliche und räumliche Auftreten der Seitenwurzeln beobachtet.

Bolaffio (1925) wählte eine besonders kleine Bohnenart. Als Vergleichsmaß verwendete er nur die Volldosis und eine etwas geringere Reaktionsstufe.

Als biologisch gleich wirksam sah er die Strahlungen an, bei welchen entweder eben bei den 4—6 bestrahlten Keimen die Volldosis oder überall eine Reaktion erreicht wurde, bei der nur eine Endsprosse oder winzige endständige Seitensprosse an der Wurzel auftraten.

Je nach der Geschwindigkeit der Entwicklung, welche von der

Temperatur abhängt, las *Bolaffio* frühestens am 9. Tag, spätestens am 16. Tag das Resultat ab.

Glocker, Hayer und *Jüngling* (1929) legten bei der Bestrahlung 8—10 Bohnen zwischen feuchter Gaze so in einen Stickrahmen, daß die Wurzelspitzen einen Kreis von einem Zentimeter Durchmesser bildeten und auf diese Weise alle in das Zentralstrahlenbündel zu liegen kamen.

Die Wurzelreaktion wurde nur am 5., 10. und 14. Tag nach der Bestrahlung abgelesen und innerhalb einer Versuchsreihe die Schädigungsgrade nach dem Verhalten der Haupt- und der Seitenwurzeln verglichen.

Zum Vergleich der Resultate von Versuchen, die an verschiedenen Tagen angestellt wurden, hat sich den Autoren als Maß der Prozentsatz der total geschädigten Bohnen bewährt.

Dabei wurde unter totaler Schädigung die Reaktion verstanden, bei welcher auch nach 14 Tagen sich keine neue Wurzelspitze und keine Seitenwurzeln gebildet hatten.

Björling (1930) verwendete bei seinen Untersuchungen, deren Ziel es war, eine biologische Maßeinheit aufzustellen, ebenfalls die Wurzelreaktion der Vicia faba zur vergleichenden Dosierung.

Seine biologische Einheit ist das bio—r. Als ein bio—r wird die Dosis bezeichnet, welche die biologische Wirkung des ein r der Strahlung von der Halbwertschicht 1 mm Cu besitzt.

Auf Grund von vergleichenden Untersuchungen ermittelte *Björling* für jede gebräuchliche Strahlenqualität einen Koeffizienten, mit Hilfe dessen es möglich ist, die Dosen von Strahlen jeder Qualität in bio—r anzugeben. Der Autor verwendete eine kleinsamige Bohne, mit welcher er gleichmäßigere Resultate erhielt, als mit größeren Samen.

Björling wertete seine Versuche nach einer Methode aus, mit welcher er Ziffernmaße für die Strahlenwirkung erhielt. Als Kriterium der Wirkung verwendete er nur die Hemmung des Längenwachstums der Hauptwurzel. Als Maß wählte er die Restprozente Vitalität, d. i. das durchschnittliche Wurzelwachstum der bestrahlten Bohnen vom dritten bis siebenten Tag einschließlich in Prozenten des durchschnittlichen Wurzelwachstums der Kontrollen ausgedrückt.

Lachmann und *Stubbe* (1932) verwendeten, um das Gesetz der großen Zahlen zu erfüllen, für die Untersuchung einer Strahlung eine sehr viel größere Zahl von Keimlingen als dies bei den bisherigen Versuchen geschehen ist. Für eine Strahlung und Dosis benutzten sie 50—350 Exemplare. Die Bestrahlung einer so großen

Anzahl Bohnen konnte jedoch nicht auf einmal erfolgen, weshalb einzelne Bohnengruppen unmittelbar nacheinander bestrahlt wurden. Nur die Wurzelspitzen sind der Bestrahlung ausgesetzt worden.

Während der Bestrahlung mit Grenzstrahlen wurden die Bohnen, um die Inhomogenität des Feldes auszuschalten, durch eine besondere Vorrichtung rotiert.

Zur Weiterkultivierung brachte man die Bohnen in Leitungswasser. Auf bis zum Rande gefüllten Präparategläsern schwammen Sperrholzbrettchen, von welchen aus in gleichen Abständen Glasröhren in das Wasser tauchten. Die Wurzelkeimlinge steckte man nach der Bestrahlung in die Röhrchen, welche ein gerades Wachstum der Wurzeln garantierten. Die Anordnung erlaubte jederzeit ein Herausnehmen und Messen der Wurzeln.

In Anlehnung an *Björling* wählten die Autoren als Kriterien der Strahlenwirkung die Hemmung des Wachstums der Hauptwurzeln, vom dritten bis siebten Tag einschließlich.

Als Maß setzten sie die prozentische Wachstumsschädigung fest, d. i. die Differenz zwischen Wachstumsdurchschnitt der Kontrollen und der bestrahlten Objekte in Prozenten des durchschnittlichen Wachstums der Kontrollen ausgedrückt.

Die Ergebnisse wurden statistisch ausgewertet.

Um noch genauere Resultate zu erhalten, empfahlen die Autoren für weitere Versuche das Vorkeimen in Thermostaten.

Glocker und *Reuß* (1933) legten die Bohnen während der Bestrahlung so auf einen Zelluloidring, daß die Wurzeln radial lagen und sich nahezu berührten. Die Bestrahlung der Wurzelspitzen wurde, mit Rücksicht auf die von *Jüngling* und *Langendorff* (1930) beobachtete tagesperiodische Schwankung der Mitosenzahl im Wurzelkeim, immer während derselben Tageszeit ausgeführt.

Das Weiterkeimen nach der Bestrahlung erfolgte bei konstanter Temperatur. Zu diesem Zweck wurden die Keimkästen in ein Wasserbad von 24—28 Grad C gestellt.

Im Winter bestrahlte man die Pflanzen während der Nacht zusätzlich, um ein Schießen zu verhindern.

Als Maß der Strahlung galt der Prozentsatz der total geschädigten Bohnen. Die total geschädigten Bohnen treiben weder eine neue Wurzelspitze, noch Seitenwurzeln im unteren Drittel der Hauptwurzeln. Die Auszählung erfolgte 14 Tage nach der Bestrahlung.

Für die sehr langwelligen Strahlen wurde auch dann noch die Schädigung als totale bezeichnet, wenn auf der, der Röhre

abgewandten Seite noch Seitenwurzelwachstum vorhanden war. Diese weichen Strahlen verlieren, bis sie durch den Wurzelsproß zu den dort liegenden Anlagen der Seitenwurzeln dringen, soviel an Energie, daß sie dieselben nicht mehr total schädigen können.

Der beschriebenen Auswertung bei weichen Strahlungen haftete eine gewisse Unsicherheit an. Diese konnte ausgeschaltet werden, wenn man bei den Bohnen vor der Bestrahlung mit weichen und sehr weichen Strahlen die Wurzelhaube entfernte und in axialer Richtung bestrahlte. Bei diesen Vorgehen wird die Absorption so gering, daß sie vernachlässigt werden kann.

Die totale Schädigung der so behandelten Bohnen galt dann als erreicht, wenn keine neue Wurzelspitze und auf der Strecke des ersten Millimeters von der Schnittfläche an auch keinerlei Seitenwurzeln vorhanden waren.

Die Auswertung wurde 14 Tage nach der Bestrahlung vorgenommen.

b) Erbsen:

Zum Vergleich der Wirkung von Strahlen verschiedener Qualität bestrahlten *Ritter, Rost* und *Krüger* (1915) junge Erbsenpflänzchen. Für eine Dosis und Strahlung wurden 25 Pflänzchen verwendet. Für alle Strahlungen ist diejenige Dosis ermittelt worden, die eine Wachstumshemmung von 40 % erzeugte. Diese Dosen wurden als biologisch äquivalent gewertet.

Die Größe der Wachstumshemmung wurde durch Vergleich mit unbestrahlten Kontrollen bestimmt.

Jüngling (1919) hat an Erbsen dieselben Untersuchungen angestellt wie an Bohnen. Es konnten in gleicher Weise eine Volldosis, Mitteldosis I und II festgelegt werden. Wegen ihrer dreimal größeren Strahlenempfindlichkeit verwandte jedoch der Autor zur praktischen Dosimetrie nur die Bohnen.

c) Linsen:

In gleicher Weise wie die Bohnen verwendete *Bolaffio* (1925) auch Ervum lens als Testobjekt.

Zu einer Bestrahlung wurden 6—8 Keime verwendet. Die Linsen zeigten eine gleichförmigere Reaktion als die Bohnen. Sie waren jedoch etwa 10 mal weniger strahlenempfindlich und stellten deshalb größere Anforderungen an Zeit und Röhren.

Vohwinkel (1932) verwendete zur praktischen Radiumdosimetrie gekeimte Linsensamen. Der Autor zog die Linse trotz ihrer ge-

ringeren Empfindlichkeit der Bohne vor, da von dem kleineren Objekt mehr auf einmal bestrahlt werden konnten.

Die Linsen gehörten einer genotypisch einheitlichen Sorte an. Sie waren seit der Ernte mindestens ein halbes Jahr gelagert.

In feuchtem, säurefreien Zellstoff brachte man die Linsen 24—36 Stunden lang zum Keimen.

Zur Bestrahlung wurden nur solche Keimlinge verwendet, deren Wurzeln etwa $^1/_2$ cm lang waren und in einer solchen Ebene lagen, daß Same und Wurzel gleichzeitig das Radiumpräparat berührten.

Je nach Größe des Radiumträgers gelang es drei bis acht und mehr Exemplare auf einmal zu bestrahlen. Durch eine dünne Lage feuchten Zellstoffes wurden die unmittelbar auf dem Präparat liegenden Keimlinge vor dem Austrocknen geschützt.

Als Maß wurde die Linsenschädigungs-Volldosis festgelegt. Diese Dosis galt dann als erreicht, wenn nach 4—5 Tagen Stillstand des Wachstums eintrat und sich im Laufe von 20 Tagen keine weiteren Wurzeln zeigten.

Die Samen sind vor der Verwendung zur Radiumdosierung mittels der Röntgenstrahlen auf die Einheitlichkeit der Reaktion geprüft und die Linsenschädigungsvolldosis festgestellt worden.

Die Linsenschädigungsvolldosis in bestimmten Abständen vom Radiumpräparat zu ermitteln ist nur bei größeren Präparaten möglich, da bei geringer Intensität eine zu lange Bestrahlungsdauer nötig wäre, und dabei die Reaktion durch den Zeitfaktor beeinflußt würde.

Koch (1934) wendete die Linsenkeimlinge auch zur Dosimetrie für die Grenzstrahlen an.

Die leichte Absorbierbarkeit der Strahlen machte es erwünscht, ein möglichst kleines Testobjekt zu wählen. Die Vorkeimung und die Weiterzüchtung nach der Bestrahlung wurden im Treibhaus bei konstanter Temperatur vorgenommen.

Die Bestrahlung der für eine Strahlung und Dosis verwendeten 20—30 Linsen erfolgte auf einer feuchten Zellstofflage. Sie wurde immer zur selben Tageszeit ausgeführt. Alle Wurzeln mußten im Zentralstrahl liegen. Im übrigen wurde nach den Vorschriften *Vohwinkels* verfahren. Auch die Auswertung erfolgte in gleicher Weise.

d) Saatgerste:

Die Saatgerste wurde von *Iven* (1925) zu vergleichenden Untersuchungen verwandt. Er bestrahlte hier wie bei den Bohnen ge-

trocknete Samen und gequollene dann, wenn gerade die Keimwurzel zum Durchbruch kam. Am Tag der Bestrahlung wurden die Samen im Freien einen Zentimeter tief in die Erde gepflanzt. Als Maß der Wirkung galt die Zeit bis zum Durchbrechen des Sprosses, die Sproßhöhe in Prozenten der Höhe der Kontrolle, Zahl und Veränderungen der Blätter, wie Weißstreifigkeit und hellere Farbe. Die Strahlenreaktion wurde wiederholt zu bestimmten Zeitpunkten nach der Bestrahlung abgelesen.

e) Senfsamen:

Senfsamen in gekeimtem Zustand wählten *Glocker* und *Reuß* (1933) als Testobjekt. Die Senfkörner legten sie 24 Stunden auf Filtrierpapier in eine mit wenig Wasser gefüllte Glasschale. Darauf wurden die Körner auf mit feuchtem Fließpapier umwickelte Glasplatten gelegt. Die unteren Teile des Papiers tauchten dabei in Wasser. Das ganze befand sich in einer feuchten Kammer mit lichtdurchlässigen Wänden. Nach insgesamt 60 Stunden Keimzeit entwickelten sich bei dieser Behandlung 5—8 mm lange Würzelchen.

Zur Bestrahlung brachte man je 12 Samen auf mit feuchtem Filtrierpapier umwickelte Zelluloidplättchen, so daß die Wurzelspitzen dicht beieinander lagen. Um eine Austrocknung zu vermeiden, wurde das Plättchen samt Samen in eine $^1/_{100}$ mm Aluminiumfolie eingepackt. Nach der Bestrahlung legte man die Keimlinge bei Zimmertemperatur wieder auf Glasplatten zwischen feuchtes Filtrierpapier.

Die Schädigung wurde nach denselben Gesichtspunkten beurteilt wie bei den Bohnen. (s. S. 35.)

f) Sonnenblumensamen:

Die Sonnenblumensamen wurden von *Glocker* und *Reuß* (1933) nach derselben Methode aufgezogen wie die Bohnen. Man ließ die Samen 24—28 Stunden keimen. Die Wurzellänge betrug bei der Bestrahlung 6—12 mm. Während der Bestrahlung auf dem Zelluloidring waren Aluminiumfolien so angebracht, daß die Samen nicht austrocknen konnten. Die Auszählung nach 14 Tagen erfolgte in gleicher Weise wie bei den Bohnen. Für jede Dosis und Qualität wurden bei Senfsamen und Sonnenblumenkernen im ganzen 120 bis 150 Exemplare bestrahlt.

g) Löwenmaulpollen:

Lachmann und *Stubbe* (1933) verwandten reifen Pollen vom großen Löwenmaul zur Untersuchung der Wirkung von Strahlen verschie-

dener Qualität. Voruntersuchungen hatten ergeben, daß nach der Bestrahlung reifen Pollens sich in der F_2-Generation Mutationen einstellen, deren Zahl von der Dosis abhängig ist. Zu den Versuchen wurde eine genetisch einheitliche Sippe verwandt mit einer rezessiv homozytoten Anlage, welche ungefärbte Blütenröhre bedingt.

Pollen aus frisch entwickelten Blüten wurde so dünn wie möglich auf Pergamentpapier ausgestrichen und unter Vermeidung von Rückstrahlung bestrahlt.

Sofort nach der Bestrahlung brachte man die Pollen auf Narben unbestrahlter kastrierter Blüten.

Aus den Samen dieser Pflanzen wurde die F_1-Generation gezüchtet.

Je 10 dieser F_1-Individuen wurden selbst bestäubt und von den daraus entstehenden Samen von jeder F_1-Pflanze mindestens eine Kapsel ausgesät.

Jede Aussaat der sich darauf entwickelnden F_2-Pflanzen prüfte man in allen Entwicklungsstadien mehrfach auf das Vorkommen von Mutationen.

Als Maß der Strahlenwirkung diente die vom bestrahlten Pollen verursachte Mutationsrate.

Die spontane Mutationsrate bei der verwendeten Sippe beträgt etwa 1 %. Es wird angenommen, daß diese Mutation in gleicher Weise vom männlichen Pollenkorn und der weiblichen Eizelle ausgeht. Um die vom bestrahlten Pollen verursachte Rate zu erhalten, mußte man von der ausgezählten Rate die durch die Eizelle bedingte Spontanrate von einem $^1/_2$ % in Abzug bringen.

4. Einzellige Lebewesen.

a) Protozooen.

Aus chemotherapeutischen Versuchen war *Halberstädter* und *Goldstücker* (1918) die Gleichmäßigkeit der biologischen Eigenschaften der Trypanosoma Brucei bekannt, weshalb sie diese als Testobjekt für geeignet hielten.

Impft man eine Aufschwemmung von Trypanosomen, Mäusen subkutan, so geht nach einer Latenz von 3—5 Tagen die Infektion an. Die Latenz wird durch eine Strahlenschädigung der Trypanosomen je nach Stärke der Schädigung verlängert.

In physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmtes Blut von einer trypanosomeninfizierten Maus wurde in kleinen, gleichgroßen Schälchen bestrahlt. Die mit einer Strahlung und Dosis bestrahlte

Aufschwemmung ist einer 20 Gramm schweren Maus subkutan verimpft worden.

Danach wurde täglich das Blut der Mäuse in der üblichen Weise auf das Vorhandensein von Trypanosomen untersucht.

Als Maß der Strahlenwirkung galt die Zeit bis zum Erscheinen der bestrahlten Trypanosomen im Blut und die Zeit bis zum Absterben der Tiere. Kontrollmäuse wurden mit unbestrahlten aber sonst völlig gleich behandelten Trypanosomen infiziert, und das Ergebnis dieses Kontrollversuches bei der Auswertung der Strahlenversuche berücksichtigt.

Luntz (1931) wählte für seine Untersuchungen über die Fraktionierung der Strahlendosis die kolonienbildende Protozooenart Eudorina elegans als Testobjekt. Die Empfindlichkeit der Eudorina ist zwischen zwei Teilungen nahezu konstant. Mit einer Strahlung und Dosis wurden 3—4 Kolonien bestrahlt. Die Bestrahlung erfolgte mit einem Mesothorium Flächenträger. Es wurde nach Stunden dosiert.

Dosen, welche eben alle Individuen abtöteten, galten als biologisch gleichwertig.

Hoffmann (1932) verglich die Wirkung gleicher Dosen harter und weicher Strahlen auf Opelia ranarum. Die Ziliate findet sich im Enddarm von Rana temporaria.

Bei Dunkelheit und niederer Temperatur hielten sich die Opalinen in geeigneter Kulturflüssigkeit unter Luftabschluß 8—10 Tage normal.

Die Temperatur wurde auch während der Bestrahlung und der Beobachtung niedrig gehalten. Die Testkulturen für Vergleichsversuche entstammten demselben Froschdarm.

Zur Bestrahlung wurden gleiche Portionen der die Opalinen enthaltenden Kulturflüssigkeit verwendet. Zur Darstellung der Zellveränderungen, die nach der Bestrahlung auftreten, ist mit 1%iger Trypanblau- und 1%iger Lichtgrünlösung eine Vitalfärbung vorgenommen worden.

Als Kriterien der Strahlenwirkung dienten die Art der Farbstoffspeicherung, welche etwa 8 Stunden nach der Bestrahlung erfolgte, und entweder fein- oder grobkörnig sein konnte; die Art der Eigen- und Zilienbewegungen und die Lebensdauer der Opalinen, gegenüber den Kontrollen.

Die Strahlenreaktion ist über 96 Stunden beobachtet worden.

Kontrollversuche zeigten, daß die Veränderungen nicht durch die Bestrahlung der Kulturflüssigkeit bedingt sein konnte, und daß die

Vitalfärbung nur einen geringen zu vernachlässigenden Einfluß auf die Opalinen ausübte.

b) Einzellige Alge.

Die einzellige Algenart Mesotaenium caldoriorum diente *H. M. Langendorff* und *H. Reuß* (1933) als Testobjekt.

Gegen äußere Einflüsse sehr empfindlich, muß die Alge bei möglichst konstanter Temperatur, Belichtung und Luftfeuchtigkeit gezüchtet werden.

Algen einer 4 Wochen alten Stammkultur brachte man am Abend vor der Bestrahlung in kleine Schälchen in einen Tropfen Nährflüssigkeit und deckte das Schälchen mit einer 7 μ Aluminiumfolie und Vaseline luftdicht ab.

Von der aufgeschwemmten besrahlten Kultur bringt man mit einer Platinnadel je einige Individuen in ein anderes Schälchen in drei voneinander getrennte Tropfen Nährlösung und zählt sofort unter den Binokular aus. Die Individuenzahl in den so erhaltenen Einzellkulturen betrug meist 20—60. Nach 24 Stunden wird wieder ausgezählt, um die Vermehrung der Zellen festzustellen.

Als Maß der Strahlungen diente die Differenz zwischen dem Prozentsatz der Vermehrung der Kontrollen und dem Prozentsatz der Vermehrung der bestrahlten Kultur, geteilt durch den Prozentsatz der Vermehrung der Kontrollen.

Verschiedene Stammkulturen zeigten verschiedene Empfindlichkeit.

c) Bierhefe.

R. Glocker, H. Langendorff und *H. Reuß* (1933) untersuchten an der Hefe die Wirkung von Strahlen verschiedener Qualität.

Sie impften die Rasse Saccharomyces ellipsoideus zuerst auf Bierwürze, hernach auf Bierwürze-Gelatineplatten, und erhielten dadurch nach 8—10 Tagen ein an Zweizellern relativ armes Ausgangsmaterial.

Die Abschwemmung der Gelatinekultur wurde mit physiologischer Kochsalzlösung so verdünnt, daß mit 100facher Vergrößerung die Hefezellen eben einzeln zählbar waren. Die verdünnte Abschwemmung brachte man wieder einige Minuten auf Bierwürzegelatine und saugte danach vollkommen ab. Während der kurzen Zeit des Benetzens hatte sich auf dem Nährboden, der sich in kleinen Schälchen befand, genügend Zellen niedergeschlagen. Die Schälchen wurden mit 7 μ Aluminiumfolie abgedeckt und vor der Bestrahlung

sowie nach derselben, bis alle Schälchen einer Versuchsreihe bestrahlt waren, auf Eis gestellt.

Zur Entwicklung wurden die beimpften Agarschälchen auf konstanter Temperatur von 24 Grad gehalten und nach genau 24 Stunden die Hefezellen in einem Feld von 5 × 8 mm ausgezählt. Die Auswertung wurde nach zwei Methoden vorgenommen. Bei der ersten Methode galt als Maß die im Ein- und Zweizellstadium befindliche Anzahl Zellen in Prozenten der gesamten Anzahl vorhandener Zellen ausgedrückt. Bei der zweiten Methode die Zahl der Zellen, die das Vierzellstadium noch nicht überschritten hatten, in Prozenten der Gesamtzahl der Zellen ausgedrückt.

Gronchi (1934) beurteilte an der Reaktion der Hefegärung die Wirkung verschiedener Strahlungen.

Als Maß der Strahlen wählte er die Steigerung des Gärungsprozesses, gemessen an der vermehrten CO_2 Entwicklung während 135 Minuten nach Bestrahlungsbeginn.

In ein Probierglas von 80 ccm Fassungsvermögen wurden 80 ccm einer 5%igen Glukoselösung gegeben und dazu 5 ccm Bierhefe Suspension (15 Gramm auf 50 ccm physiologischer Flüssigkeit) gebracht.

Das sich bei der Gärung entwickelnde Kohlendioxyd ist in einem über einem Wasserbad befindlichen graduierten Zylinder aufgefangen worden. Um eine Einwirkung der Lichtstrahlen auf die Gärung zu verhindern, waren die Probiergläser mit schwarzem Papier umkleidet. Durch Thermometer wurde der Wärmegrad kontrolliert.

Wenn eine gleichmäßige CO_2 Entwicklung zeigte, daß die Gärung in vollem Gange war, wurde 15 Minuten nach Ansetzen des Gemisches mit der Bestrahlung begonnen.

Die Kontrollversuche wurden unter denselben äußeren Bedingungen angestellt.

d) Bakterien:

Aus den Versuchen von *Halberstädter* und *Mayer* (1912) ging hervor, daß auch Bakterien strahlenempfindlich sind und daß die Strahlenschädigung am deutlichsten manifest wird, wenn man frisch ausgesäte Kulturen der Bestrahlung aussetzt.

Die Bakterien konnten also auch als Testobjekt für die biologische Dosierung herangezogen werden.

Am häufigsten wurden Bakterium prodigiosum und Bakterium pyocyaneum, daneben auch Bazillus mesentericus, Bakterium coli und Staphylokokken verwendet.

Holthusen, Schuback und *Sielmann* (1927) fanden, daß Bakterium prodigiosum, Bakterium coli und Staphylokokken annähernd gleiche Strahlenempfindlichkeit aufweisen. Nach *Liechti* (1929) eignet sich Bakterium pyocyaneum besser als Bakterium prodigiosum zum Testobjekt, da es empfindlicher sei und sich langsamer entwickle.

Sowohl zu Untersuchungen über Röntgenstrahlen einschließlich der Grenzstrahlen, als auch zu solchen über Radiumstrahlen dienten die Bakterien als Testobjekt.

Zur Beimpfung der zur Bestrahlung meistens verwendeten Agarplatten wurden in der Regel Emulsionen ein- bis zweitägiger Kulturen benutzt.

Die Emulsionen sind möglichst gleichmäßig auf den Nährböden ausgespatelt worden.

Holthusen verwendete zur gleichmäßigen Verteilung der Bakterien einen mit konstantem Druck betriebenen Sprayapparat, durch welchen eine rotierende Agarplatte mit einer bestimmten Menge einer Bakterienkultur beimpft wurde.

Die Bakterienaussaat ändert bei Zimmertemperatur sehr bald ihre Empfindlichkeit und zwar sinkt die Empfindlichkeit mit dem Alter der Kultur. Deshalb wurden von den meisten Autoren, die beimpften Platten, nachdem sie zuvor durch warme Luft oder über $Ca\,Cl_2$ getrocknet worden waren, sofort bestrahlt.

Holthusen fand allerdings, daß, wenn man die Kulturen auf Eis stellte, die Empfindlichkeit bis zu 6 Stunden konstant blieb.

Pauli und *Sulger* (1928) verwandten für eine Versuchsreihe verschiedene Plattenkulturen. Doch selbst *Holthusen* sowie *Ellinger* und *Gruhn* (1930), welche die Möglichkeit hatten, mit Hilfe des Sprayapparates eine vollständig gleichmäßige Beimpfung verschiedener Platten vorzunehmen, haben dies vermieden. Für eine Vergleichsreihe verwendeten sie nur verschiedene Felder einer Kultur.

Nach der Bestrahlung wurden die Platten je nach der Temperatur verschieden lange bebrütet.

Die Auswertung der Resultate nahmen die verschiedenen Autoren in verschiedener Weise vor.

So bestrahlten *Kloevekorn* und *Gärtner* (1926) auf Abtötung aller Keime. Dosen, welche diese Reaktion eben bewirkten, werteten sie als biologisch äquivalent.

Scheppmann und *Flecke* (1926) dagegen beurteilten die Strahlenwirkung nach der Größe der nichtbewachsenen Fläche im Verhältnis zur bestrahlten Fläche.

Holthusen, Schuback und *Sielmann* entwarfen die Kulturen mit einem Projektionsapparat auf weißes Papier mit eingezeichnetem quadratischem Raster. Sie bestimmten die Zahl der Kulturen in einem Feld des bestrahlten Gebiets und einem gleich großen benachbart liegenden unbestrahlten Feld. Der Quotient aus diesen Zahlen diente ihnen als Maß.

Simon und *Strauß* (1926) verglichen die Intensität der gefilterten und nackten Mesotoriumstäbchen an der Größe der unbewachsenen Zone, welche das Präparat umgab.

Pauli und *Sulger* (1928) verglichen die Strahlungen an Hand einer gröberen Skala von Reaktionen. Sie unterscheiden die Reaktionsstufen: Spur von Hemmung, sehr schwache, schwache, starke, sehr starke Hemmung und völlige Abtötung.

Liechti (1929) und ebenso *Ellinger* und *Gruhn* zählten in Anlehnung an *Holthusen* die Kulturen im bestrahlten und unbestrahlten Gebiet an Hand einer photographischen Vergrößerung aus und bestimmten die prozentische Wachstumshemmung. Dabei vergleichen *Ellinger* und *Gruhn* nur die Dosen, welche eine 50%ige Schädigung der Kulturen hervorrufen, da sie in diesem Reaktionsbereich die größte Reaktionsschärfe vorfinden.

V. Kurze allgemeine Kritik.

Zum Schluß sei eine kurze Betrachtung über die biologischen Dosierungsmethoden angefügt.

Eingangs ist bereits erwähnt worden, wozu diese Methoden dienten:

Einmal zur Dosismessung in der Praxis und zwar zur absoluten wie zur vergleichenden.

Und weiter zu Untersuchungen über die biologische Wirksamkeit verschiedener Strahlungen.

Die absolute biologische Dosismessung hat streng genommen zur Voraussetzung, daß gleiche Unterschiede der Strahlung für alle biologischen Objekte Reaktionsunterschiede bedingen, die einer bestimmten Änderung der Dosis entsprechen.[4]

Dies trifft weder zu für die Änderung der Intensität, noch für die Fraktionierung einer Strahlung. Letztere kann die Reaktion

[4]) Daß also z. B. eine Verdopplung der Intensität bei allen biologischen Objekten eine Reaktion erzeugt, die einer a × größeren Dosis entspricht.

bei verschiedenen Objekten, sogar in entgegengesetzter Richtung beeinflussen. Nach den Untersuchungen von *Glocker, Langendorf* und *Reuß,* welchen zufolge die Schädigungskurven für harte und weiche Strahlungen bei verschiedenen biologischen Objekten sich in verschiedenem Grad unterscheiden, wird die Voraussetzung auch nicht für die Änderung der Strahlenqualität erfüllt.

Dieses Verhalten der Objekte bedingt eine Ungenauigkeit der absoluten biologischen Dosimetrie.

Handelt es sich jedoch um das Messen von unfraktionierten Strahlungen von nicht allzu unterschiedlicher Intensität, so ist dieselbe so gering, daß die biologischen Methoden die Messung der Strahlen nach ihrer Wirkung, welche dieselben auf ein biologisches Objekt ausüben, mit weit größerer Genauigkeit ermöglichen, als die physikalische Dosimetrie vor ihrer weitgehenden Vervollkommnung.

Die zur absoluten Dosimetrie verwendeten Objekte müssen, wie schon eingangs hervorgehoben wurde, vor den anderen Objekten die Forderung nach der Konstanz der mittleren Empfindlichkeit aller geeigneten Objekte einer Art erfüllen. Auch sollen die Objekte leicht zu beschaffen sein. Zur absoluten Dosimetrie wurden die menschliche Haut, Bohnen- und Linsenkeimlinge verwendet.

Methoden der vergleichenden Dosimetrie wurden in der Praxis zur Eichung von Apparaten und Radiumpräparaten angewandt. Zu diesem Zweck sind nur Objekte herangezogen worden, welche die zu Anfang aufgestellten Forderungen weitgehend erfüllen.

Zu den vergleichenden Untersuchungen kamen alle angeführten Methoden zur Verwendung.

Aus dem oben zur absoluten Dosimetrie gesagten geht hervor, daß die Wirkung der Änderung von Qualität, Intensität und der Fraktionierung der Strahlung weitgehend vom biologischen Objekt selbst abhängt. Die Zusammenhänge zwischen Eigenschaften des Objektes und Ausmaß der Strahlenreaktion zu klären, ist am besten möglich durch die Untersuchung der Reaktionen vieler biologischer Objekte. Dies ist der Grund dafür, weshalb, trotzdem nahezu ideale Testobjekte gefunden waren, immer wieder neue zu vergleichenden Untersuchungen herangezogen worden sind. Der Wert eines Objektes für diese vergleichenden Untersuchungen hängt dabei nicht nur, wie bei der praktischen Dosimetrie, von dem Grad seiner Eignung ab. Er wird daneben auch bedingt durch die Art seiner Reaktion, die mehr oder weniger aufschlußreich sein kann für die grundsätzlichen Fragen der Strahlenreaktion. Als in dieser Hinsicht

besonders wertvolle Objekte können z. B. Hodengewebe, Ovarium, anoxybiotische Askariseier und Eudorina elegans angesehen werden.

VI. Kurze Kritik der wichtigsten Methoden.

Beurteilt man die angeführten biologischen Dosierungsmethoden danach, inwieweit sie den an ein ideales Testobjekt zu stellenden Anforderungen nachkommen, so finden sich darunter drei, welche in unterschiedlicher Weise nahezu alle Forderungen erfüllen! Die Askariseier, die Drosophylaeier und die Bohnenkeimlinge. Diese Objekte sind neben der menschlichen Haut am häufigsten, sowohl in der Praxis, als auch zu vergleichenden Untersuchungen verwendet worden. Die Erythemreaktion der menschlichen Haut fand in so zahlreichen vergleichenden Untersuchungen und als absolutes Maß Verwendung, nicht wegen einer besonderen Eignung der Haut zum Testobjekt, sondern auf Grund der großen Bedeutung, welche die Erythemreaktion für die Therapie besitzt.

Für die menschliche Haut ist nach den Angaben von *Glasser* (1925) sowie *Martin* und *Quimby* (1932) nur bei 20 % aller Individuen eine größere Schwankung um den Mittelwert der Empfindlichkeit vorhanden. Von anderen Autoren wurden jedoch keine Angaben gemacht, die auf eine solche Beschränkung der Empfindlichkeitsschwankung schließen lassen würden.

Die Breite der Schwankung ist von verschiedenen Autoren verschieden angegeben worden. So wurde dieselbe gering befunden von *Seitz* und *Wintz* (1920, 10—15 %) sowie *Dettermann*, *Jakobi* und *Holthusen* (1928), während nach *Miescher* (1924) bei schwachen Erxthemen eine solche von 40—50 % bestehen soll.

Vor allem die verhältnismäßig geringe Reaktionsschärfe, welche nur Dosenunterschiede von 20 % erkennen läßt, daneben die Schwierigkeit, jederzeit genügend Individien zur Verfügung zu haben und die Unmöglichkeit, mehrere auf einmal zu bestrahlen, sind die Nachteile der Strahlenmessung mit Hilfe der Erythem-Reaktion.

Als absolute Maße sind neben der H. E. D., die Schwellenreaktionen der Erythemschwelle, der Follikelschwellung und des Übergangs des Erythems in Entzündung gewählt worden. Die letzteren drei Reaktionsstufen haben vor der Reaktion der H. E. D. den Vorteil genauer und eindeutiger Ablesbarkeit. Trotzdem hat sich in der Praxis das Maß der H. E. D. durchgesetzt, wohl deshalb, weil es nach *Seitz* und *Wintz* (cit. nach *Küstner*) das für die

Praxis sehr wichtige Maß der höchstzulässigen Haut-Dosis darstellt.

Werden bei den vergleichenden Untersuchungen an der Haut Felder eines, oder sich entsprechender Hautbezirke als Testobjekte gewählt, so besteht unter den einzelnen Objekten eine vollkommene Homogenität, die Empfindlichkeit ist in diesem Falle konstant. Es genügt dabei für eine Strahlung und Dosis ein Feld zu bestrahlen, während bei Vergleichen an verschiedenen Individien mehrere mit einer Strahlung und Dosis bestrahlt werden müssen.

Für die übrigen Methoden, bei welchen Organe vom Menschen und von Säugern als Testobjekte dienten, kann zusammenfassend gesagt werden, daß insbesondere die Schwellenwerte der Reaktionen als Vergleichsmaße verwendet wurden und eine relativ gute Auswertung der sonst quantitativ schwer zu erfassenden Komplexen Reaktionen des höheren Organismus ermöglichten.

Die Empfindlichkeit von äußerlich gleichen Individien gleicher Rasse scheint nur in geringen Grenzen zu schwanken, was besonders aus dem annähernd konstanten Wert der Ovarialdosis beim Menschen und der geringen Schwankung des Schwellenwertes der Schuppungsreaktion beim Himalaye-Kaninchen hervorgeht. Beim Vergleich der Reaktionen verschiedener Tiere genügt es demnach, für eine Strahlung und Dosis die meist verwendete Zahl von vier Individien zu bestrahlen. Die oft komplizierte Auswertung, die — mit Ausnahme der Hautreaktionen — durch die mikroskopische oder funktionelle Untersuchung vorgenommen werden muß, macht die Mehrzahl der Methoden nur für vergleichende Untersuchungen verwendbar.

Die Askariseier zeigen auch noch in konserviertem Zustand eine genügend große Strahlenempfindlichkeit. Die mittlere Empfindlichkeit ist jedoch allein bei den von einem Wurm stammenden Eiern konstant, weshalb dieselben nur zur vergleichenden Dosimetrie verwendet werden können. Mit Ausnahme der Schwierigkeit die Eier zu beschaffen, entsprechen alle Eigenschaften des Objektes in nahezu idealer Weise den gestellten Forderungen. *Liechti* errechnet, daß die Methode bei Berücksichtigung aller Fehlerquellen noch Dosenunterschiede von 1,2 % anzeigt.

Die Drosophylaeier besitzen eine große Ansprechbarkeit auf Strahlen. Wenn sie auch die Forderung nach der Kleinheit des Objektes nicht in so ausgesprochener Weise erfüllen wie die Askariseier und wohl auch nicht so geringe Dosenunterschiede anzeigen, so besitzen sie doch vor den Wurmeiern den Vorteil, daß sie leicht zu beschaffen sind. Aus der Angabe von *Jüngling* und *Langendorf*, daß sie die gleiche Halbwertdosis für die Eier fanden

wie *Packard* (amerikanischer Autor, welcher die Drosophylaeier zuerst als Testobjekt für die biologische Dosierung verwendete), ist zu entnehmen, daß bei einheitlicher Methodik die mittlere Empfindlichkeit für alle Eier eine konstante ist. Die Eier wurden jedoch nicht zur absoluten Dosimetrie verwendet.

Die übrigen Methoden, bei denen tierische Objekte verwendet wurden, stehen meist an Einfachheit und Genauigkeit den obigen nach. Die Forderung nach der Kleinheit des bestrahlten Objektes ist in keinem Fall erfüllt. Die Verwendung von Eiern und Larven von Amphybien hat daneben den Nachteil, daß diese Objekte nur zu bestimmten Zeiten beschafft werden können.

Hervorzuheben ist, daß die Gewebekultur-Methode von *Farago* besonders exakte und gut übereinstimmende Werte liefert.

Die Bohnenkeimlinge besitzen eine relativ große Empfindlichkeit gegen Röntgenstrahlen. Daneben bieten sie infolge der Konstanz der mittleren Empfindlichkeit aller äußerlich gleichen Keimlinge einer Rasse, die Möglichkeit, sie für die absolute Dosimetrie zu verwenden. Obwohl die Bohnen der Forderung nach der Kleinheit des Objektes genügen, wenn man nur die Wurzelspitze oder gar die der Wurzelhaube entledigte Spitze bestrahlt, so ist doch wegen der Größe der ganzen Bohne das Gesetz der großen Zahlen nicht zu erfüllen. Dieser einzige Mangel wird zum Teil dadurch ausgeglichen, daß die Schwankungsbreite um die mittlere Empfindlichkeit gering ist und daß man deshalb schon bei Verwendung einer geringen Anzahl von Objekten brauchbare Resultate erhält. Dosenunterschiede werden von den Bohnenkeimlingen mit genügender Feinheit angezeigt. *Matoni* konnte solche von 5 % mit Sicherheit nachweisen. Wird nur nach der Volldosis ausgewertet oder nach der Methode von *Björling*, so ist die Ablesbarkeit der Reaktion eine leichte und völlig eindeutige. Ein weiterer Vorteil des Objektes ist, daß es jederzeit leicht beschafft werden kann. Auch die Keimlinge von Erbsen und Linsen weisen zum Teil dieselben Vorzüge auf. Doch steht dem Vorteil der etwas geringeren Größe, welchen sich *Vohwinkel* und *Koch* für die Radium- bzw. Grenzstrahlendosierung zunutze machten, der beträchtliche Nachteil einer stark verminderten Strahlenempfindlichkeit gegenüber. Dasselbe gilt für die Sonnenblumenkerne und das Senfkorn.

Nach den Untersuchungen *Ivens*, bei denen sich sehr gleichmäßige Reaktionsunterschiede für verschiedene Strahlenqualitäten gleicher Dosis ergeben, scheint auch die Reaktion der Pflanzensprosse der Bohne geringe Dosenunterschiede anzuzeigen. Die Reaktionsschärfe ist von *Iven* nicht genau bestimmt worden.

Bei den Einzellern kann man trotz der Kleinheit des Testobjektes weder von der Absorption noch von der Streustrahlung absehen, da die Objekte entweder in Nährflüssigkeit oder auf Nährböden bestrahlt werden. Die Forderung nach der Homogenität des Materials ist durch Züchtung aus einem Objekt in idealer Weise erfüllbar. So ist auch die mittlere Empfindlichkeit eine konstante mit Ausnahme eines Objektes. Nach den Versuchsergebnissen zu urteilen werden von den verwendeten Einzellern relativ feine Reaktionsunterschiede angezeigt.

Die mittlere Empfindlichkeit der Bakterien kann selbst innerhalb eines Stammes nicht als konstant angesehen werden. Verschiedene Felder einer Plattenkultur zeigten auf gleiche Dosen unterschiedliche Reaktionen. Auch konnte nicht mit Sicherheit die Absterbekurve ermittelt werden. Bei der raschen Entwicklung der Bakterien scheinen sich innerhalb eines Stammes in kurzer Zeit Gruppen von verschiedener Strahlenempfindlichkeit zu entwickeln. Das Objekt ist also zur biologischen Dosierung ungeeignet.

VII. **Literaturverzeichnis.**

Adler: 4. Sonderband z. Strahlentherapie 1919.
Alberti: Strahlentherapie Bd. 23, S. 31, 1926.
Björling: Strahlentherapie Bd. 36, S. 751, 1930.
Blumenthal und *Karsis:* D. m. W. S. 1184, 1916.
Becker: Strahlentherapie Bd. 55, S. 316, 1936.
Bracht: Strahlentherapie Bd. 10, S. 88, 1919.
Braun: Strahlentherapie Bd. 38, S. 11, 1930.
Bolaffio: Strahlentherapie Bd. 20, S. 673, 1925.
Determann, Jakobi und *Holthusen:* Strahlentherapie Bd. 26, S. 472, 1928.
Ellinger: Strahlentherapie Bd. 47, S. 727, 1933.
Ellinger und *Gruhn:* Strahlentherapie Bd. 38, S. 58, 1930.
Farago: Strahlentherapie Bd. 55, S. 481, 1936.
Fischer: Strahlentherapie Bd. 40, S. 465.
Friedrich und *Krönig:* Mü. med. Wochenschrift Nr. 41, 1916.
Friedrich und *Krönig:* 3. Sonderband z. Strahlentherapie 1918.
Gauß und *Lemke:* 1. Sonderband z. Strahlentherapie 1912.
Glasser: Strahlentherapie Bd. 20, S. 141, und 21, S. 476, 1925.
Glocker, Rotacker und *Schönleber:* Strahlentherapie Bd. 14, S. 389, 1924.
Glocker, Hayer und *Jüngling:* Strahlentherapie Bd. 32, S. 1, 1929.
Glocker und *Reuß:* Strahlentherapie Bd. 46, S. 137, 1933.
Glocker und *Reuß:* Strahlentherapie Bd. 47, S. 28, 1933.
Glocker, Langendorff und *Reuß:* Strahlentherapie Bd. 46, S. 289, 1933.
Gronchi: Strahlentherapie Bd. 51, S. 319, 1934.
Halberstaedter und *Goldstücker:* Strahlentherapie Bd. 8, S. 35, 1918.
Halberstaedter und *Meyer:* Fortschritt auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen Bd. 29, 1922.
Hauschting: Archiv für Gyn. S. 1, 1920.
Heß: Strahlentherapie Bd. 27, S. 146 und 734, 1928.
Heß: Strahlentherapie Bd. 33, S. 721, 1929.
Hoffmann: Strahlentherapie Bd. 33, S. 140, 1932.
Holthusen: Fortschritt auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen Bd. 27, S. 213, 1919.
Holthusen, Schuback und *Sielmann:* Strahlentherapie Bd. 24, S. 577, 1927.
Jüngling: Strahlentherapie Bd. 10, S. 501, 1919.
Jüngling und *Beigel:* Strahlentherapie Bd. 14, S. 425, 1923.
Jüngling und *Langendorff:* Strahlentherapie Bd. 38, S. 1, 1930.
Iven: Strahlentherapie Bd. 19, S. 413, 1925.
Kahlsdorf: Strahlentherapie Bd. 38, S. 499, 1930.
Klöve, Korn und *Gärtner:* Strahlentherapie Bd. 23, S. 148, 1926.
Koch: Strahlentherapie Bd. 51, S. 541, 1934.
Küstner: Strahlentherapie Bd. 26, S. 120, 1928.
Küchiro Abe: Strahlentherapie Bd. 16, S. 554, 1924.
Langendorff und *Reuß:* Strahlentherapie Bd. 46, S. 289, 1933.
Laser: Strahlentherapie Bd. 38, S. 391, 1930.
Lachmann und *Stubbe:* Strahlentherapie Bd. 43, S. 489, 1932.
Lachmann und *Stubbe:* Strahlentherapie Bd. 47, S. 65, 1933.

Liechti: Strahlentherapie Bd. 33, S. 1, 1929.
Liechti: Kl. Wochenschrift 1924.
Luntz: Strahlentherapie Bd. 41, S. 132, 1931.
Mallet: Strahlentherapie Bd. 55, 1936.
Martius: Ztblt. für Gyn. Nr. 9, 1921.
Martin und *Quimby:* Strahlentherapie Bd. 43, S. 631, 1932.
Matoni: Strahlentherapie Bd. 18, S. 375, 1924.
Meyer und *Ritter:* Strahlentherapie Bd. 1, S. 183, 1912.
Miller: Strahlentherapie Bd. 1, S. 183, 1912.
Miller: Strahlentherapie Bd. 2, S. 699, 1913.
Miescher: Strahlentherapie Bd. 16, S. 333, 1924.
Miescher: Strahlentherapie Bd. 36, S. 434, 1930.
Nather und *Schinz:* Mitteilungen aus der Gr. Geb. der Chir. und Med. Bd. 36, Heft 5, S. 620, 1923.
Pape: Strahlentherapie, Bd. 45, S. 475, 1932.
Pauli und *Sulger:* Strahlentherapie Bd. 29, S. 128, 1928.
Pickhahn: Strahlentherapie Bd. 52, 1935.
Piepenborn: Strahlentherapie Bd. 33, S. 322, 1929.
Platt: Strahlentherapie Bd. 11, S. 44, 1920.
Rados und *Schinz:* Graefes Arch. f. Ophthlm. 1922, S. 345.
Regaud und *Ferroux:* Strahlentherapie Bd. 31, S. 495, 1929.
Reisner und *Neef:* Strahlentherapie Bd. 33, S. 253, 1929.
Reisner: Strahlentherapie Bd. 38, S. 18, 1930.
Ritter, Rost und *Krüger:* Strahlentherapie Bd. 5, S. 471, 1915.
Schall: Strahlentherapie Bd. 23, S. 354, 1920.
Schintz und *Slotopolski:* Acta, radiol, Vol. VII, S. 365, 1926.
Schmidt H. E.: Fortschr. auf dem Gebiet der R., S. 41, 1906.
Schneider: Strahlentherapie Bd. 22, S. 460, 1926.
Schepmann und *Flecke:* K. W. 5. Jg. Nr. 35, S. 1608.
Schlechtmann und *Klupfel:* Strahlentherapie Bd. 43, S. 792, 1932.
Schreuß und *Schönholz:* Strahlentherapie Bd. 24, S. 485, 1927.
Schugth: Strahlentherapie Bd. 27, S. 603, 1928.
Schwarz: Strahlentherapie Bd. 18, S. 483 und S. 843, 1924.
Schwarz und *Frank:* Strahlentherapie Bd. 50, S. 145.
Schwarz und *Frank:* Strahlentherapie Bd. 54, 1935.
Seitz und *Wintz:* Mü. med. W. Nr. 4, S. 81, 1918.
Seitz und *Wintz:* 5. Sonderband z. Strahlentherapie 1920.
Timofeef-Resovsky: Strahlentherapie Bd. 49, S. 426, 1934.
Timofeef-Resovsky: Strahlentherapie Bd. 53, S. 134, 1935.
Timofeef-Resovsky und *Zimmer:* Strahlentherapie Bd. 54, S. 265, 1935.
Vohwinkel: Strahlentherapie Bd. 43, S. 9, 1932.
Waeber: Archiv f. Gyn. Bd. 111, S. 1, 1919.
Wilhelmi: Strahlentherapie Bd. 55, 1936.
Wintz: Strahlentherapie Bd. 45, S. 653, 1932.
Zwerg: Strahlentherapie Bd. 43, S. 241, 1932.
Zuppinger: Strahlentherapie Bd. 28, S. 635, 1928.

Lebenslauf.

Am 24. Mai 1912 wurde ich als Sohn des Stadtförsters Hans Sohler in Wangen im Allgäu geboren.

Ich besuchte dort 4 Jahre die Volksschule und 6 Jahre die Realschule, darauf 3 Jahre die Oberrealschule in Ravensburg und machte daselbst im Frühjahr 1932 die Reifeprüfung.

Mein Medizinstudium begann ich in München im Sommersemester 1932, verbrachte hier 5 Semester und legte dann, nachdem ich zuvor an der Gisela-Oberrealschule in München die Abschlußprüfung in der lateinischen Sprache gemacht hatte, die ärztliche Vorprüfung ab.

Darauf besuchte ich nacheinander je 1 Semester die Universitäten Freiburg i. Br., Tübingen, Bonn und Breslau. Die beiden letzten Semester studierte ich wieder in Freiburg, wo ich im Dezember 1937 die ärztliche Hauptprüfung bestand.